



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



Année: 2021

Thèse N°: 462

L'expérience de L'hôpital militaire mohammed v
dans l'utilisation des inhibiteurs
des checkpoints immunitaires

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Rajae ZEKHNINI
Née le 18 Août 1997 à Tanger

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Immunothérapie; Inhibiteurs des checkpoints immunitaires; Oncologie

Membres du Jury :

Monsieur Hassan SIFAT

Professeur de Radiothérapie

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Ibrahim EL GHISSASSI

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Khaoula ALAOUI SLIMANI

Professeur Assistant d'Oncologie Médicale

Monsieur Tarik MAHFOUD

Professeur d'Oncologie Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



صَلَّى
الْعِظَمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

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

Décembre 1984

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

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI 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. BENSOUDA 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. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI 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 Nouredine
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 Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI 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. BOULANOuAR 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. BENABDELJLIL 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. SABBABH 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. AOURLARH 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 Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Mars 2009

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

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

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

****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. MARMADÉ 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 Taoufik*
 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 ALAOUI 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 JAUDI 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 Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS 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

****Enseignant militaire***

A ma très chère mère : RIHANI Salma

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Tu n'as jamais cessé de me soutenir, m'encourager, et me consoler quand il le fallait durant toutes les années d'études. Tu as su m'inculper le sens de l'optimisme et de la confiance en soi. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, je te dédie ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que dieu le tout puissant te protège, t'accorde santé, bonheur, et longue vie.

A mon très cher père :

ZEKHNINI Hassan

Autant de phrases et d'expressions aussi expressives soient-elles ne sauraient exprimer ma reconnaissance et l'estime que j'ai pour toi. Tu as pu m'inculper et m'apprendre le sens de l'amour envers notre noble métier grâce à la passion que tu éprouves pour la science et la médecine et que je n'ai cessé d'admirer depuis mon jeune âge. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et de ne jamais te décevoir. Que dieu le tout puissant t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A la mémoire de mes grands-parents :

J'aurai bien voulu que vous soyez témoins de ce jour mémorable.

*Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A ma sœur Hanae :

Ma meilleure amie et sœur avec qui j'ai partagé les moments les plus heureux de ma vie. Tu as toujours su me guider, m'aider à améliorer ma personnalité et corriger mes défauts en dépit de ton jeune âge. Sans toi ma vie n'aurait pas le même goût. A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection. Je te remercie pour ton soutien, ton amour et ta gentillesse. Merci à ton grand cœur. Je te souhaite beaucoup de succès dans tes études et de bonheur dans ta vie.

A mes frères Ali et Ayoub :

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments sororaux que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans vos vies.

A mes amis et collègue :

*Lamiae HAMMATI, Khaoula EL IBRAHIMI, Safae SMIH,
Meryem NACIRI, Sara EL HAJJOUJI, Nouhaila EL MAIMOUNI,
Basma ALAOUI, Ahmed EL HAYANI, Naoufal ANOUK.*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés
et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements,
votre aide.*

A tout ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

A tous les membres de ma grande famille.

A tous mes amis et camarades de promotion

Qu'Allah nous guide dans ce noble métier !



Remerciements

A

***Notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur SIFAT Hassan
Professeur en radiothérapie***

*Nous sommes très émus à l'honneur que vous nous faites
en acceptant d'être président de notre jury de thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles
ont fait de vous un exemple à suivre pour nous tout
au long de nos études. Veuillez accepter cher maître,
l'expression de notre profonde gratitude,
de notre grand respect et de nos remerciements.*

A

***Notre Maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur TANZ Rachid
Professeur en oncologie***

*Ce fût un grand honneur de travailler sur ce sujet de thèse
avec vous. Votre aide, votre disponibilité et votre soutien
dans l'élaboration de ce travail malgré toutes les responsabilités
qui vous incombent, nous ont particulièrement marqués.*

*Que Dieu vous garde et bénisse avec votre famille.
Veuillez voir à travers ce travail le témoignage de notre profonde
gratitude et de notre respect.*

A

Notre Maître et juge

Madame la professeur ALAOUI SLIMANI Khaoula

Professeur assistant en oncologie

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger notre travail. Vos qualités professionnelles ajoutées, n'ont fait qu'agrandir l'admiration et le respect que nous avons déjà pour vous. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre respect et gratitude.

A

Notre maître et juge

Monsieur le Professeur EL GHISSASSI Brahim

Professeur en oncologie

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites
en vous intéressant à notre travail et en acceptant
d'être membre de notre jury.*

*Veuillez agréer notre haute considération
et notre grande estime.*

A

Notre maître et juge

Monsieur le Professeur MAHFOUD Tarik

Professeur en oncologie

*C'est un grand honneur pour nous que vous nous faites
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Nous avons été particulièrement touchés par votre présence
et votre accueil.*

*Ayez l'assurance, cher Maître, de notre profond respect
et de notre admiration*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
AMC	: Anticorps monoclonaux bloquants
BCR	: Récepteur des cellules B
CBPNC	: Cancer du poumon non à petites cellules
CD	: Cellules dendritiques
Cellule NK	: Cellule natural killer
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
CR	: Carcinome rénal
CTC	: Cellule T cytotoxique
CTLA4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
ICP	: Inhibiteurs des checkpoints
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
LB	: Lymphocyte B
LT	: Lymphocyte T
PC	: Cellules plasmatiques
PD-1	: Programmed death-1
SIAM	: Système immunitaire associé aux muqueuses
TCR	: Le récepteur des cellules T
Th	: Cellules T helper
TILs	: Lymphocytes infiltrant la tumeur
VEGF	: Vascular endothelial growth factor



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Rôles des cellules NK dans la réponse immunitaire.....	10
Figure 2: L'immunité adaptative : Activation et fonction des lymphocytes T et B. APC : cellule présentatrice d'antigène ; TCR : récepteur des cellules T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité. Figure adapté des images disponibles sur http://en.wikipedia.org/wiki/Image:B_cell_activation.png et http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Antigen_presentation.svg	13
Figure 4: Schéma des interactions moléculaires induites par la liaison de récepteurs induisant un signal co-inhibiteur (CTLA4 et PD-1) ou co-stimulateur (CD28) avec leurs ligands respectifs.....	18
Figure 5: Le concept d'immunoédition du cancer	23
Figure 6: Mécanismes d'échappement des tumeurs	25
Figure 7 : De multiples rétrocontrôles inhibiteurs ou activateurs modulent l'activation du lymphocyte T Lorsque la cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au lymphocyte T un antigène tumoral, le signal activateur envoyé par le récepteur du lymphocyte T (TCR) va être modulé par un ensemble de co-sigaux inhibiteurs ou activateurs. L'intégration de ces différents signaux résultera soit en une anergie, soit en une activation du lymphocyte T. Ces différents complexes ligands/récepteurs appartiennent pour la plupart aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ou à la superfamille du TNF. Ils constituent des cibles thérapeutiques potentielles BTLA : B and T lymphocyte attenuator ; CD : cluster de différenciation ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HVEM : herpesvirus entry mediator ; ICOS : inducible T-cell co-stimulator ; LAG3 : lymphocyte activation gene 3 ; PD1 : programmed cell death protein 1 ; PD-L : programmed cell death protein ligand ; TCR : T-cell receptor.....	28
Figure 8 : fonctions extrinsèques du CTLA-4 (figure adaptée de).....	33
Figure 9: Blocage de CTLA-4 et de PD-1 et PD-L1 pour induire des réponses anti-tumorales.	35
Figure 10: séquence de PD-L1 humain montrant les 7 exons et leurs tailles.....	35
Figure 11: Le mécanisme du récepteur anti mort programmée 1 (PD-1) et les inhibiteurs du ligand de l'anti-mort programmée 1 (PD-L1) / L2 ont servi de base à l'immunothérapie du cancer.....	41
Figure 12: Chronologie de la découverte des inhibiteurs de la mort programmée 1 (PD-1) et du ligand des inhibiteurs de la mort programmée 1 (PD-L1) utilisés dans l'immunothérapie du cancer, de ~1900s à février 2017	43
Figure 13: Blocage de la signalisation PD-1 ou CTLA-4 dans l'immunothérapie des tumeurs [125].	46
Figure 14: Immunothérapie du cancer humain avec des anticorps anti-récepteur de mort programmée 1 (PD-1) et anti-ligand de mort programmée 1 (PD-L1)/L2	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Résumé des types de tumeurs pour lesquels les thérapies de blocage des points de contrôle immunitaire sont approuvées par la FDA	44
Tableau II : Molécules actuellement en cours d'essais cliniques ciblant la voie PD1/PD-L1.	51
Tableau III : Effets indésirables liés à l'immunité observés sous inhibiteurs des checkpoints immunitaires	65
Tableau IV: Données des patients.....	83
Tableau V: Répartition des cas par tranche d'âge	89
Tableau VI: répartition des cas selon le sexe	89
Tableau VII : répartition des patients selon la localisation de la tumeur.....	90
Tableau VIII: Répartition des patients selon le stade OMS	92
Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement antérieur	93
Tableau X : Répartition des patients selon le type d'ICP	94
Tableau XI : Répartition des patients selon le nombre de cycles reçu	95
Tableau XII : répartition des patients selon les différents effets secondaires et leurs grades	98
Tableau XIII : Evolution des patients selon le type d'ICP reçu	99
Tableau XIV : Répartition des patients selon le pronostic	100
Tableau XV : les principaux effets secondaires décrits dans la littérature comparés à notre étude ...	117
Tableau XVI : Gestion générale des effets indésirables des ICP en fonction du grade de sévérité, hors effets secondaires cutanés ou endocriniens	118



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE :	4
1. La réponse immunitaire innée :	4
1.1. Barrières physiques :	5
1.1.1. La peau :	5
1.1.2. Les muqueuses :	5
1.2. Cellules effectrices de l'immunité innée :	6
1.2.1. Les cellules dendritiques :	6
1.2.2. Les macrophages :	8
1.2.3. Les cellules natural killer (NK cells) :	8
2. La réponse immunitaire adaptative :	11
2.1. Les lymphocytes T :	11
2.1.1. Les lymphocytes T auxiliaires CD4 ⁺ (T helper cells) :	14
2.1.2. Les lymphocytes T CD8 ⁺ (cytotoxiques) :	16
2.2. Les lymphocytes B :	19
II. SYSTÈME IMMUNITAIRE ET CANCER :	20
1. L'immunosurveillance anti-tumorale :	21
2. Théorie des 3E:	22
3. La phase d'évasion : échec de l'immunosurveillance du cancer	24
III. LES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES :	26
1. Le point de contrôle CTLA-4 :	29
2.1. La découverte du CTLA-4 :	29
2.2. Mécanisme d'action du CTLA-4 :	30
2.2.1. Fonctions intrinsèques :	30
2.2.2. Fonctions extrinsèques :	32
2. Le point de contrôle PD-1/PDL-1 :	34
2.3. Programmed death-1 (PD-1) et son ligand PD-L1 :	35

2.4 Les principales fonctions du PD-1/PDL-1 :	37
IV. LES ANTI-CHECKPOINTS IMMUNITAIRES :	42
1. Les anticorps anti-CTLA-4 :	45
1.1 L'ipilimumab :	47
1.2 Tremelimumab :	49
2. Les anticorps anti-PD-1 :	50
2.1 Nivolumab :	52
2.2 Pembrolizumab :	54
2.3 Autres anti-PD1 :	57
3. Les anticorps anti-PD-L1 :	57
3.1 BMS-936559 :	58
3.2 Avelumab :	58
3.3 MEDIA4736 :	59
3.4 Atezolizumab :	60
4. Toxicité des inhibiteurs de checkpoint (ICIs) :	61
4.1 Physiopathologie des toxicités immunologiques :	62
4.2 Facteurs prédictifs de toxicité immunologique :	63
4.3 Les principales toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint :	64
4.3.1 Réactions lors de la perfusion :	64
4.3.2 Asthénie :	64
4.3.3 Toxicité cutanéomuqueuse :	66
4.3.4 Toxicité digestive :	67
4.3.5 Toxicité hépatique :	69
4.3.6 Toxicité endocrinienne :	70
4.3.7 Toxicité rhumatologique :	72
4.3.8 Toxicité pulmonaire :	72
4.3.9 Toxicité rénale :	73
4.3.10 Toxicité neurologique :	75
4.3.11 Toxicité cardiaque :	76

4.3.12 Toxicité hématologique :	77
4.3.13 Toxicité oculaire :	78
MATERIELS ET METHODES	79
I. DESCRIPTION DE L'ETUDE:	80
II. POPULATION DE L'ÉTUDE :	80
2.1. Critères d'inclusion :	80
2.2. Critères d'exclusion :	80
III. METHODE D'ETUDE :	80
RESUME DES OBSERVATIONS	81
RESULTATS	88
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	89
1.1 Répartition selon l'âge :	89
1.2 Répartition selon le sexe :	89
1.3 Localisation de la tumeur :	90
1.4 Stade de la tumeur :	90
II. DONNEES CLINIQUES :	91
2.1 Les antécédents :	91
2.2 L'examen clinique :	91
III. DONNEES PARACLIQUES :	92
3.1 Bilan pré thérapeutique :	92
IV. TRAITEMENT :	93
4.1 Traitement antérieur :	93
4.2 Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires :	94
4.2.1 Type d'ICP administré :	94
4.2.2 Protocole utilisé :	94
4.2.3 Présentation utilisée :	94
4.2.4 Modalités d'administration :	95
4.2.5 Effets secondaires :	95
4.2.5.1 Atézolizumab :	95
4.2.5.2 Pembrolizumab :	96

4.2.5.3 Pembrolizumab + chimiothérapie :	96
4.2.6 Evolution :	99
4.2.7 Pronostic :	100
DISCUSSION	101
I. EPIDEMIOLOGIE :	102
1.1 L'âge :	102
1.2 Le sexe :	102
1.3 Localisation de la tumeur :	103
II. CLINIQUE :	106
2.1. Les antécédents :	106
III. TRAITEMENT :	107
3.1 Traitement antérieur :	107
3.2 Le pembrolizumab :	108
3.2.1 Pembrolizumab dans le mélanome :	108
3.2.2 Pembrolizumab dans le CBNPC :	110
3.2.3 Pembrolizumab dans le cancer de la vessie :	114
3.3 L'atézolizumab :	115
3.4 Les effets secondaires :	116
CONCLUSION	119
RESUMES	122
BIBLIOGRAPHIE	126



Introduction

Les avancées scientifiques de ces dernières décennies ont confirmé le rôle clé du système immunitaire de l'hôte dans le contrôle du cancer. En effet l'immunothérapie anti-tumorale est actuellement à l'origine d'une modification profonde des concepts thérapeutiques en oncologie, en particulier depuis l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Ces derniers représentent le dernier grand progrès oncologique dans le traitement de différents types de tumeurs solides avancées notamment le mélanome métastatique, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le carcinome rénal (CCR) et le cancer de la vessie ou le cancer urothelial. Parmi ces inhibiteurs, les anticorps (Ac) anti-CTLA-4 (ipilimumab et trémélimumab) ont été les premiers analysés. Ceux-ci bloquent la régulation négative sur les lymphocytes qui découle de l'interaction de CTLA-4 avec ses ligands B7.1 et B7.2 et leur confèrent ainsi un phénotype cytotoxique anti-tumoral. De ce fait l'ipilimumab a été approuvé par la FDA en 2011 comme traitement du mélanome. Puis la découverte de l'interaction PD-L1/PD1 comme modulateur plus distal dans le cycle de l'immunité anticancéreuse a été à l'origine du développement de multiples molécules ciblant PD-1 sur la cellule immunitaire dont le nivolumab et le pemrolizumab ou PD-L1 sur la cellule tumorale ou les cellules immunes du microenvironnement dont l'atezolizumab et l'avelumab. Les molécules ciblant PD-L1 vont ainsi rediriger les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) vers un phénotype anti-tumoral cytotoxique. L'expression des points de contrôle immunitaire est dérégulée dans les cancers, constituant un mode de résistance à l'immunité anti-tumorale : les tumeurs détournent des régulateurs négatifs dont le rôle en situation physiologique est d'empêcher une hyper activation immune inappropriée en intensité ou en durée. Dans l'ensemble, les ICI présentent un profil bénéfice—risque avantageux.

Cependant, ils sont associés à un ensemble de toxicités spécifiques liées à leurs mécanismes d'action, pouvant être sévères, très différentes des toxicités observées avec la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle ou les thérapies ciblées[1].

Nous voulons donc à travers notre étude évaluer les bénéfices et les risques de cette classe thérapeutique qui a été administrée à plusieurs patients de notre service d'oncologie médical.

Ce travail est composé de deux parties fondamentales : une partie théorique où nous allons d'une part aborder le sujet du système immunitaire, décrire ses différents composants ainsi que son rôle fondamental d'immunosurveillance anti-tumorale. D'autre part nous allons décrire notre classe thérapeutique : les inhibiteurs des points de contrôles immunitaires notamment les différentes molécules, leurs mécanismes d'action et leurs effets indésirables.

Dans la deuxième partie de notre travail qui est la partie pratique nous allons d'abord préciser le matériel et la méthode utilisés dans notre étude, puis par la suite présenter nos résultats, pour enfin discuter nos données et les comparer à ceux des autres revues de la littérature.

I.LE SYSTÈME IMMUNITAIRE :

Le système immunitaire est classiquement divisé en immunité innée et adaptative. Les caractéristiques distinctives de l'immunité innée font référence à une grande variété de cellules myéloïdes et lymphoïdes qui peuvent exercer une fonction de vecteur rapide grâce à un répertoire limité de récepteurs codés sur la lignée germinale. En revanche, l'immunité adaptative chez les mammifères est caractérisée par deux types de lymphocytes, les cellules T et B, exprimant par clonage un large répertoire de récepteurs antigéniques qui sont produits par recombinaison somatique spécifique au site, c'est-à-dire le récepteur des cellules T (TCR) et le récepteur des cellules B (BCR). Sur le plan fonctionnel, les cellules T et B naïves rencontrent des antigènes dans des organes lymphoïdes spécialisés et subissent un processus de division et de maturation cellulaire avant d'exercer leur fonction d'effecteur [2].

1. La réponse immunitaire innée :

L'immunité innée constitue la première ligne de défense non spécifique (antigène indépendante) vis-à-vis des agents pathogènes et est déclenchée en quelques minutes ou heures après l'agression [3]. Elle met en jeu des mécanismes :

- constitutifs : la barrière cutanéomuqueuse et la phagocytose.
- inductibles : la réponse inflammatoire déclenchée par des interactions entre les composants infectieux et les récepteurs cellulaires (TLR) ou solubles (complément).[4]

1.1.Barrières physiques :

1.1.1. La peau :

La peau représente une large surface d'échanges et de confrontation avec les différents facteurs de l'environnement. Elle intervient comme une barrière mécanique mais elle joue également un rôle indispensable dans les mécanismes de réponse immunitaire impliqués dans la défense du soi pour lutter contre les invasions microbiennes, la pénétration de produits chimiques et le développement de cellules malignes. [5]

1.1.2. Les muqueuses :

Les muqueuses offrent une surface de contact d'environ 400 m² avec le milieu extérieur et constituent la principale porte d'entrée des aliments mais aussi des agents microbiens. Elles sont dotées de propriétés mécaniques, physico-chimiques et immunologiques qui agissent en synergie pour empêcher l'invasion par les agents étrangers. Le système immunitaire associé aux muqueuses (SIAM) (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) comprend environ 80 % des cellules immunitaires de l'organisme et constitue le plus important système lymphoïde chez les mammifères[6]. Il a trois grandes fonctions : (1) protéger les surfaces muqueuses contre la colonisation et l'invasion par des pathogènes microbiens ; (2) prévenir l'internalisation de bactéries commensales ou d'antigènes non dégradés comme les protéines dérivées de l'alimentation et de l'environnement ; et (3) empêcher le développement de réactions inflammatoires non désirées contre certains antigènes qui franchissent la barrière épithéliale.[7]

1.2.Cellules effectrices de l'immunité innée :

1.2.1. Les cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules accessoires spécialisées qui ont été, initialement découvert dans les préparations de mononucléaires adhérents des cellules de la rate de souris. Ces cellules ont été distinguées d'autres cellules adhérentes telles que les monocytes et les macrophages par leur morphologie unique. [8]

Tous les CD se développent à partir d'un macrophage commun/cellule dendritique pro génitrice (MDP) trouvé dans la moelle osseuse (BM)[9], qui se différencie ensuite en monocyte/macrophage line age ou en cellule dendritique pro génitrice commune (CDP) [10] [11]. La CDP dans la moelle osseuse donne naissance à des pro géniteurs de CD plasmacytoïdes (pDC) et de pré-CD[12]–[14]. Les pDC terminent leur dernière étape de maturation dans la moelle osseuse, avant de sortir dans la circulation sanguine pour donner naissance à des cellules fonctionnelles matures. Les pré-CD, quant à eux, migrent à travers le système vasculaire vers leur résidence finale dans les tissus ou les organes lymphoïdes, où ils terminent leur différenciation en sous-ensembles de CD conventionnels distincts, à savoir CD8 α + /CD103+DC ou CD11b+DC. Les CD représentent une famille hétérogène de cellules présentatrices d'antigènes myéloïdes (CPA) composée de plusieurs sous-ensembles différents. Elles se trouvent dans tout l'organisme et, bien que 2 à 4 % de tous les leucocytes soient des CD dans un tissu donné, la composition des différents sous-ensembles varie d'un organe à l'autre. Ces sous-ensembles sont définis par leur localisation, l'expression des surface protéines et leur fonctionnalité. En général, les DC sont classés en deux classes distinctes : les pDC, qui produisent de grandes quantités

d'interféron de type I en réponse à une infection virale, et les DC conventionnelles, qui sont des CPA très puissants, notamment pour activer les cellules T naïves. Parmi les DC conventionnelles, CD8 α +DC sont importants pour orchestrer les réponses immunitaires contre les agents pathogènes intracellulaires, tandis que les CD11b+DC sont considérés comme plus pertinents pour combattre les agents pathogènes extracellulaires [15].

En plus du rôle de CPA déclenchant des réponses immunitaires, les DC participent aussi dans l'immunotolérance du « soi » grâce à la sélection négative de lymphocytes T [15].

Les DC collaborent aussi dans la sécrétion de chimio ou cytokines entraînant la différenciation des lymphocytes T. La réponse Th1, à médiation cellulaire, est mise en place lorsque les cellules dendritiques sécrètent de l'interleukine-12 (IL-12), permettant aux lymphocytes T CD4+ immatures de se différencier en cellules Th1 qui produisent de l'interféron gamma (IFN- γ) utile notamment à la défense contre les germes intracellulaires. Quant à la réponse à médiation humorale Th2, elle est mise en jeu en l'absence de sécrétion d'IL-12 par les DC, et les lymphocytes ainsi différenciés qui s'y associent participent à la maturation et à la différenciation des lymphocytes B via la sécrétion d'interleukines (IL-4,-5,-13)[16].

Le rôle des DC dans l'immunité anti-tumorale consiste, en particulier, à présenter des peptides exogènes sur leurs molécules du CMH II aux lymphocytes T CD4+ et sur leurs molécules du CMH I aux lymphocytes T CD8+ [17].

1.2.2. Les macrophages :

Les macrophages sont l'un des leaders du système immunitaire, représentant jusqu'à 50% des cellules qui s'infiltrant dans le stroma de la tumeur[18]. Ce sont des cellules monocytaires ayant quitté la circulation sanguine pour atteindre les tissus. Une caractéristique clé de ces cellules est leur plasticité et leur capacité à adapter leurs réponses en fonction des signaux stimulants reçus du stroma de la tumeur. L'action des macrophages est étroitement régulé par des cytokines et des chimiokines dérivées de la tumeur [19]. Les macrophages sont généralement définis comme deux extrêmes : les cellules M1 activées de façon classique et les cellules M2 activées de façon alternative. Ces deux types sont des cellules polarisées. Il existe un autre sous-type, appelé cellules M0, qui sont des macrophages non polarisés différenciés. Les cellules M0 inactivées peuvent être reprogrammées en macrophages polarisés. Ces cellules polarisées peuvent également être rééduquées en cellules M1 ou M2 [18]. M1 est un phénotype pro-inflammatoire avec une activité anti-tumorale, tandis que M2 est un type de cellule immunosuppressive qui contribue à la progression de la tumeur[19], [20]. Certains macrophages du microenvironnement ont notamment l'aptitude d'empêcher la pénétration des lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques à l'intérieur des tumeurs où ils pourraient y exercer leur activité anti-tumorale [21].

1.2.3. Les cellules natural killer (NK cells) :

Les cellules *natural killer* (NK) sont des grands lymphocytes granuleux qui appartiennent au système immunitaire inné. Elles participent à l'immunosurveillance tumorale et au contrôle précoce des infections microbiennes [2].

Ces cellules ont la capacité de tuer des cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines du soi. Elles produisent également des cytokines pro inflammatoires, telles que l'interféron gamma (IFN- γ) qui contribue à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules NK produisent aussi d'autres cytokines pro-inflammatoires, mais aussi immuno-régulatrices, telles que l'interleukine (IL) immunosuppressive IL-10, des facteurs de croissance, GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) et G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), ainsi que des chimiokines, telles que CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, XCL1 et CXCL8 [2], [22]. Alors que la fonction biologique des facteurs de croissance sécrétés par les cellules NK reste à clarifier, la sécrétion de chimiokines lors d'une inflammation permet la co-localisation des NK avec d'autres cellules hématopoïétiques, comme les cellules dendritiques [23]. En interagissant avec les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques, les cellules NK contribuent à façonner la réponse adaptative exercée par les lymphocytes T (LT) et B (LB). En tuant des cellules infectées et stressées, les cellules NK jouent aussi un rôle dans le développement de la réponse adaptative en fournissant des débris cellulaires qui peuvent être cross-présentés aux LT CD8⁺ cytotoxiques [2].

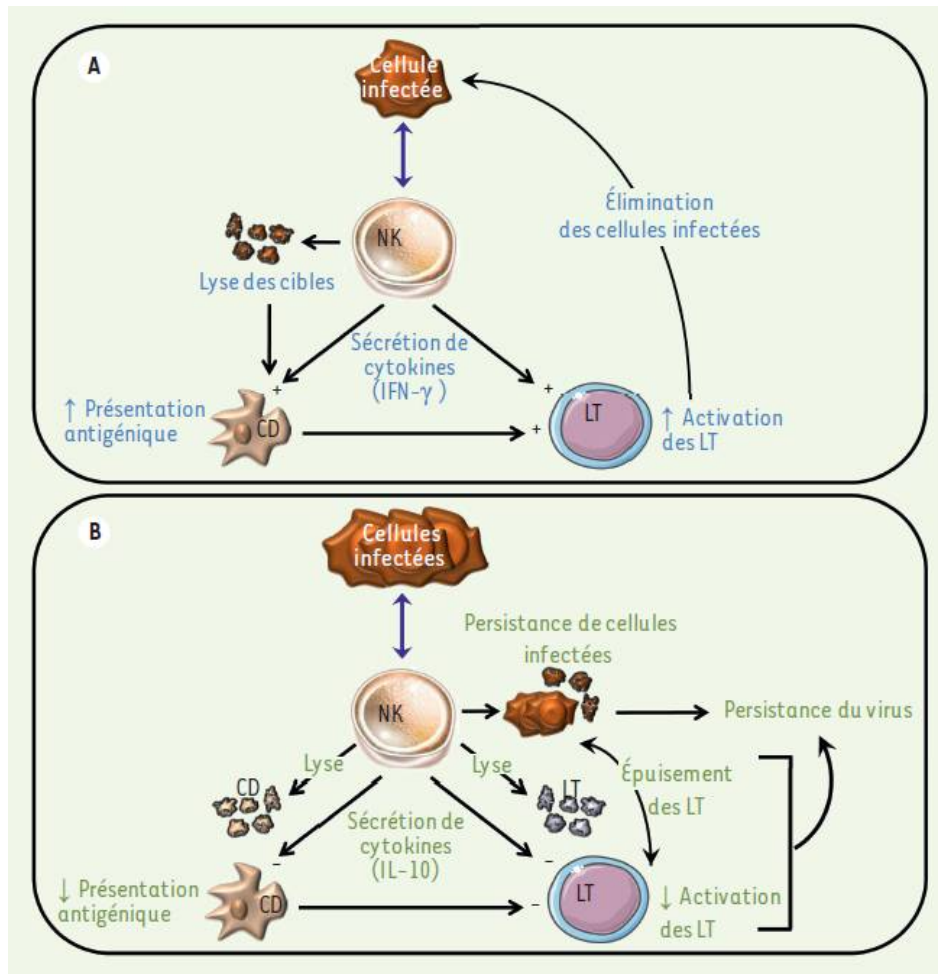


Figure 1: Rôles des cellules NK dans la réponse immunitaire.

Effets positifs des cellules NK. Lors d'une infection, les cellules NK favorisent l'activation des cellules dendritiques (CD) et la présentation d'antigènes aux lymphocytes T (LT) grâce à la lyse des cellules infectées et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. L'augmentation du nombre de LT activés contribue à une meilleure élimination des cellules infectées. **B.** Effets inhibiteurs des cellules NK. Dans certaines conditions infectieuses, infection chronique ou lors de fortes doses virales, les cellules NK peuvent sécréter des cytokines immunosuppressives et lyser les cellules dendritiques, ce qui diminue la présentation antigénique et le nombre de LT activés. La sécrétion de cytokines immunosuppressives peut aussi agir directement sur les LT et diminuer leur état d'activation. Les cellules NK peuvent également lyser les LT activés. La réduction du nombre de LT activés ainsi qu'une charge microbienne élevée conduisent à la persistance de cellules infectées ce qui, en retour, contribue à l'épuisement des LT et à la persistance du virus dans les organes infectés. [24].

2. La réponse immunitaire adaptative :

L'immunité adaptative est déclenchée lorsque l'immunité innée ne permet pas d'éliminer des agents infectieux ou des cellules malignes. Contrairement à l'immunité innée, l'immunité adaptative est dépendante de l'antigène et spécifique à l'antigène. Ses principales fonctions sont de reconnaître les antigènes "non-self" en présence d'antigènes "self", déclenchant un effecteur immunologique des voies qui éliminent les cellules infectées ou transformées. En outre, l'immunité adaptative a la capacité de générer une mémoire immunologique, permettant une réponse immunitaire rapide et spécifique suite à la réexposition à l'antigène[25].

L'immunité adaptative est composée de différents sous-ensembles de cellules, dont les cellules B et les cellules T, (principalement les cellules T auxiliaires CD4⁺ et les cellules T cytotoxiques CD8⁺) [3].

2.1 Les lymphocytes T :

Les lymphocytes T jouent un rôle crucial dans l'immunité anti-tumorale, car ils reconnaissent les tumeurs associées aux antigènes présentés via le CMH de classe I ou II sur les APC [26].

Les cellules T dérivent de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et, après migration, mûrissent dans le thymus. Ces cellules expriment un récepteur unique de liaison à l'antigène de leur membrane, connu sous le nom de récepteur des cellules T (TCR) nécessitent l'action des APC (généralement des cellules dendritiques, mais aussi des macrophages, des cellules B, des fibroblastes et des cellules épithéliales) pour reconnaître un antigène spécifique [3]. Les CMH sont classés soit en classe I (également appelé antigène des leucocytes humains [HLA] A, B et C) qui se trouvent sur toutes les cellules

nucléées, soit en classe II (également appelé HLA, DP, DQ et DR) qui se trouvent uniquement sur certaines cellules du système immunitaire, y compris les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules B. Les molécules du CMH de classe I présentent des peptides endogènes (intracellulaires) tandis que les molécules de classe II présentent des peptides exogènes (extracellulaires). La protéine CMH présente des fragments d'antigènes (peptides) lorsqu'une cellule est infectée par un agent pathogène ou a phagocytés des protéines étrangères [25].

Les cellules T sont activées lorsqu'elles rencontrent une APC qui a digéré un antigène et présente des fragments d'antigène lié à ses molécules du CMH. L'antigène du CMH active le TCR et la cellule T sécrète des cytokines qui contrôlent davantage la réponse immunitaire. Ce processus de présentation d'antigène stimule la différenciation des cellules T en cellules T cytotoxiques (cellules CD8+) ou en cellules T helper (Th) (cellules CD4+) (voir figure 2).

Les cellules T cytotoxique sont principalement impliquées dans la destruction des cellules infectées par des agents étrangers. Ils sont activés par l'interaction de leur TCR avec la classe de CMH liée aux peptides molécules. L'expansion clonale des cellules T cytotoxiques produit les cellules effectrices qui libèrent la perforine et la granzyme (protéines qui provoquent la lyse des cellules cibles) et la granulysine (une substance qui induit l'apoptose des cellules cibles).

Une fois l'infection résolue, la plupart des cellules effectrices meurent et sont effacés par les phagocytes. Toutefois, certaines de ces cellules sont conservées sous forme de cellules mémoires qui peuvent se différencier rapidement dans les cellules effectrices lors de rencontres ultérieures avec le même antigène [3], [25].

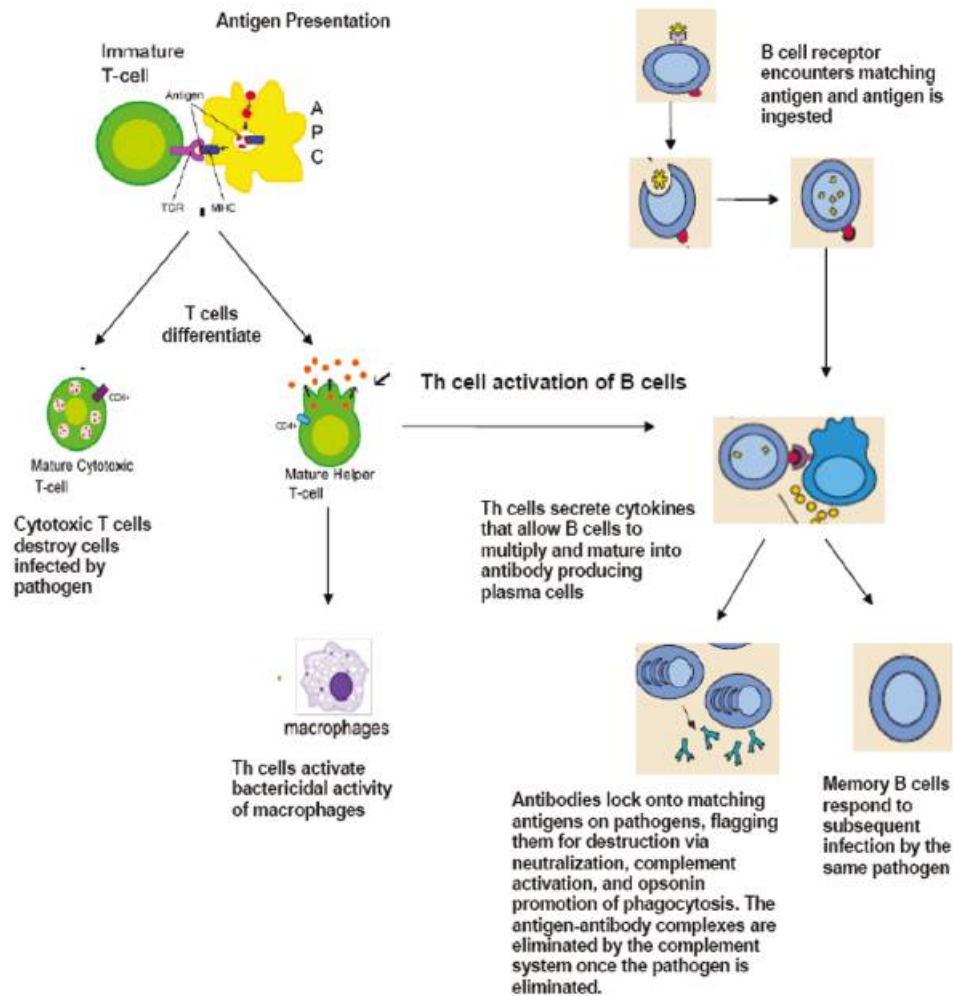


Figure 2: L'immunité adaptative : Activation et fonction des lymphocytes T et B. APC : cellule **Figure 3** présentatrice d'antigène ; TCR : récepteur des cellules T ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité. Figure adapté des images disponibles sur http://en.wikipedia.org/wiki/Image:B_cell_activation.png et http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Antigen_presentation.svg

2.1.1 Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ (T helper cells) :

Les cellules T CD4+ naïves peuvent se différencier en différents sous-ensembles de cellules TH effectrices avec des fonctions spécifiques. Non dotées de capacités cytotoxiques ou phagocytaires, ces cellules participent à la réponse immunitaire en libérant des cytokines qui induisent à la fois la production des anticorps dépendant des cellules B et la réponse immunitaire cytotoxique, étant également de puissants activateurs des cellules dendritiques [27], [28]. En outre, les cellules TH sont également nécessaires pour que les cellules T CD8 réagissent efficacement, principalement à de faibles niveaux d'inflammation. Dans ce contexte, les cellules T CD4+ peuvent activer directement les cellules T CD8+ via la stimulation des CD40 ou de l'IL-2, ou activer les cellules dendritiques qui présentent ensuite l'antigène aux cellules T CD8+ [29].

Les cellules TH1 entraînent des réponses de type 1, essentielles pour lutter contre les virus et les agents pathogènes intracellulaires et pour éliminer les cellules cancéreuses. Le développement et la réglementation de la réponse des TH1 est exercée de manière cruciale par l'IFN- γ , qui est produit par les cellules NK et les macrophages, et par l'IL-12, une cytokine pro-inflammatoire exprimée par les cellules dendritiques. L'IL-12 favorise l'expression de T-bet, induisant les cellules à s'engager dans le programme TH1. Les cellules TH1 produisent l'IFN- γ , qui active les actions bactéricides des macrophages, ainsi que la lymphotoxine- α , le TNF et IL-2. Ils expriment des récepteurs de chimiokines tels que CXCR3, CCR2 et CCR5, en favorisant leur recrutement sur des sites inflammatoires. T-bet est considéré comme la marque de fabrique facteur de transcription de ces cellules [28, p. 3], [30, p. 4]

La sécrétion d'IL-4 engage les cellules T auxiliaires dans le programme TH2. Les cellules TH2 sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6 et IL-13, TNF- α et certains produisent de l'IL-9, ainsi que de modestes quantités d'IL-2. L'IL-4 et l'IL-13 sont essentielles dans la réponse humorale en favorisant le processus de commutation des cellules B pour la production d'anticorps, alors que l'IL-5 joue un rôle dans l'activation des éosinophiles. Sous TH2 les récepteurs de chimiokines tels que CCR3 et CCR4 sont exprimés de préférence [31]–[34].

D'autres TH ont été décrites à la fois in vivo et in vitro : les cellules auxiliaires T de type 17 (TH17), folliculaire T auxiliaire (TFH) et les cellules auxiliaires de type 22 et 9 (TH22 et TH9). Les cellules TH17 offrent une protection contre les infections bactériennes et fongiques. Elles surviennent en réponse au TGF- β et l'IL-6, et produisent l'IL-17A, l'IL-17F, le TNF et le GM-CSF, cytokines clés des neutrophiles ainsi que l'IL-21 et l'IL-22, qui jouent un rôle clé dans l'inflammation. Les TFH résident dans les follicules et déclenchent des réponses des cellules B germinales pour générer des anticorps. Le TH22 produit de l'IL-22, qui favorise l'homéostasie des cellules épithéliales et la défense antimicrobienne des surfaces muqueuses, étant également important dans la réparation des tissus. Les TH9 produisent de l'IL-9 et sont impliqués dans l'inflammation des voies respiratoires [31]–[33]

2.1.2 Les lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques) :

Les caractéristiques des cellules T CD8+, telles que la capacité de reconnaître les peptides présentés par presque toutes les cellules nucléées et leur capacité à tuer directement les cellules exprimant l'antigène les rend indispensables dans le contrôle de l'infection et de la transformation maligne des agents pathogènes intracellulaires [3].

Comme pour les cellules TH, on observe une dichotomie au sein des cellules T CD8+, ce qui permet leur classification en deux sous-ensembles : les cellules T cytotoxiques 1 (cellules TC1) et 2 (TC2) [28, p. 3]

Les cellules TC1 jouent un rôle clé dans la réponse aux agents pathogènes et aux tumeurs intracellulaires et leurs L'expansion est alimentée par les cytokines IL-2, IL-12 et IFN- γ . Comme les cellules TH1, les lymphocytes TC1 sécrètent des cytokines IFN- γ et TNF- α dans la synapse immunologique. En outre, le TC1 présente un potentiel cytolytique élevé, étant capable de libérer des substances cytotoxiques telles que la granzyme B et la perforine. La perforine crée des pores dans la cellule cible, permettant la délivrance du granzyme B qui induit la mort cellulaire programmée, donc l'élimination des cellules devenues cancéreuses ou infectées par des virus. Leur potentiel cytolytique et la production d'IFN- γ dépendent de l'activation de T-bet et peuvent être régulées par le facteur de transcription des homéodermes (Eomes). Ces cellules expriment les récepteurs de chimiokines

CCR5 et CXCR3 [28], [35].

Les lymphocytes TC2 participent à la réponse des helminthes et des venins. Ces agents pathogènes induisent la libération de la cytokine IL-4, qui induit le développement de cellules T naïves en lymphocytes TC2 produisant l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, qui aident à la production d'Ab par les cellules B [28].

La réalisation d'une réponse immunitaire spécifique à un antigène met en jeu des signaux d'immuno-modulation : un premier signal résultant de l'interaction du TCR porté par le lymphocyte et le complexe peptide-CMH porté par une CPA (le plus souvent une CD mature), puis un second signal dit co-stimulateur qui induit un phénotype « actif » des lymphocytes CD8+. Cette deuxième étape fait intervenir des molécules B7-1 et B7-2 (CD80 et CD86, respectivement) présentes à la membrane des CD et qui sont reconnues par les lymphocytes T via CD28. L'activation des lymphocytes est, en situation physiologique, contrebalancée par des signaux inverses dits co-inhibiteurs, afin notamment de limiter les phénomènes d'auto-immunité. Ces signaux inhibiteurs représentent en particulier des couples ligand/récepteur appelés check-point immunitaires, incluant CTLA-4, TIM-3, LAG-3, et PD1/PD-L1 [36]. Enfin, après leur activation, les lymphocytes CD8+ ont besoin, pour proliférer, d'un 3ème signal dépendant de voies de signalisation cellulaire de survie ou prolifération comme PI3K/AKT, et MAPK qui sont activées par les signaux co-stimulateurs ou par le TCR (Figure 3).

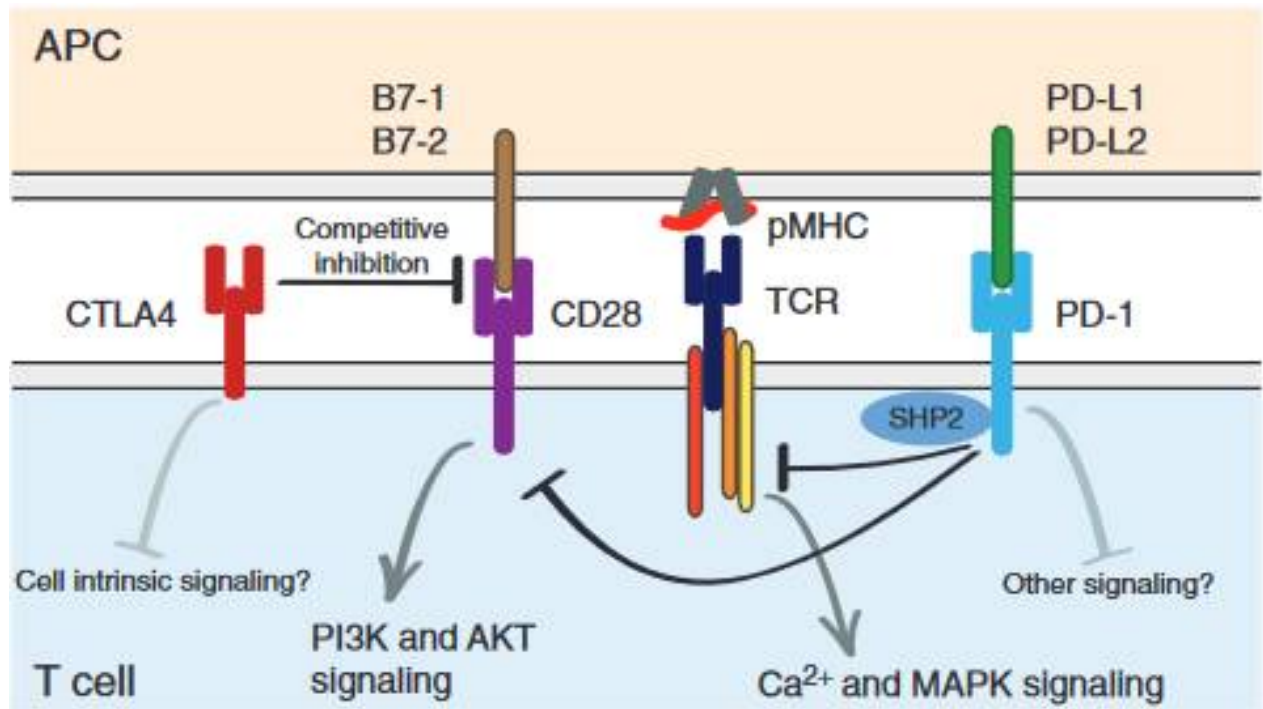


Figure 4: Schéma des interactions moléculaires induites par la liaison de récepteurs induisant un signal co-inhibiteur (CTLA4 et PD-1) ou co-stimulateur (CD28) avec leurs ligands respectifs. L'activation de signal co-stimulateur ou du TCR, par interaction entre cellule présentatrice d'antigène (APC) et lymphocyte T, entraîne la stimulation de voies de signalisations de survie ou prolifération cellulaire comme PI3K/AKT et MAPK. On voit également que l'activation du point de contrôle immunitaire PD-1/ligand inhibe le TCR et le CD-28 [37].

2.2 Les lymphocytes B :

Les lymphocytes B sont responsables de la réponse immunitaire humorale par production d'anticorps faisant suite à leur activation consécutive à la reconnaissance d'antigène. Les lymphocytes B jouent également le rôle de cellules présentatrices d'antigènes [38]. Ces lymphocytes se trouvent généralement dans les ganglions, la rate, et la circulation systémique, mais peuvent également résider dans des ganglions lymphoïdes tertiaires notamment dans les cancers « solides » [39].

L'importance de l'organisation lymphocytaire au sein de structures lymphoïdes tertiaires ainsi que la présence de cellules dendritiques matures associées, a été de nouveau, démontrée dans des études récentes notamment dans le cadre de tumeurs comme le sarcome et de leur réponse à l'immunothérapie [40]

Au sein des différents types de néoplasies, le rôle des lymphocytes B dans l'immunité anti-tumorale est controversé, certains effets étant pro et d'autre anti-tumoraux [41]–[43].

Bien que de nombreuses études sur les souris aient attribué aux cellules B une dysfonction pro tumorale, principalement basée sur le maintien d'une inflammation chronique délétère [44]–[47], plusieurs études chez l'homme ont associé une forte densité de cellules B et de cellules plasmiques (PC) infiltrant les tumeurs à un résultat clinique favorable, et ont signalé une corrélation positive entre l'expression des gènes liés aux cellules B et la survie sans maladie [41], [48], [49].

II. SYSTÈME IMMUNITAIRE ET CANCER :

Le concept selon lequel le système immunitaire peut reconnaître et éliminer les tumeurs primaires en développement en l'absence d'intervention thérapeutique externe existe depuis près de 100 ans. Cependant, la validité de ce concept a été difficile à établir dans le passé. Lorsqu'elle a été proposée pour la première fois en 1909, l'hypothèse n'a pas pu être testée expérimentalement car on en savait alors si peu sur les bases moléculaires et cellulaires de l'immunité. Plus tard, avec le développement de l'immunologie et l'acquisition de son nom - l'immunosurveillance du cancer, des tests expérimentaux ont été possibles, mais n'ont pas permis de prouver le processus, en utilisant des souris présentant des mutations spontanées qui les rendaient immunodéprimées mais pas complètement immunodéficientes [50]. Ce n'est que récemment, avec le développement de technologies de ciblage de gènes et de souris transgéniques et la capacité de produire des anticorps monoclonaux bloquants (AMC) hautement spécifiques à des composants immunitaires particuliers, que l'hypothèse de l'immunosurveillance du cancer est devenue vérifiable dans des modèles murins d'immunodéficiência sans équivoque et moléculairement définis. Au cours des dix dernières années, l'utilisation de ces modèles améliorés de cancer in vivo a fourni des données solides et convaincantes qui ont ravivé l'intérêt pour l'hypothèse de l'immunosurveillance du cancer. Plus récemment, cette énigme a été encore clarifiée par la démonstration que le système immunitaire peut non seulement protéger l'hôte contre le développement de la tumeur, mais aussi, en sélectionnant les tumeurs de moindre immunogénicité, a la capacité de favoriser la croissance tumorale. Ces doubles effets du système immunitaire sur les tumeurs en développement incitent à affiner l'hypothèse de

l'immunosurveillance du cancer en une hypothèse appelée immunoédition du cancer [51], [52]. Ce processus comporte trois phases qui sont collectivement désignées comme les trois E de l'immunoéducation contre le cancer : élimination, équilibre et fuite (escape) [50].

1. L'immunosurveillance anti-tumorale :

De nombreuses études expérimentales mais également épidémiologiques ont permis de démontrer que le système immunitaire était important dans le contrôle du développement tumoral et ont appuyé le concept d'immunosurveillance anti-tumorale selon lequel le système immunitaire pouvait reconnaître et éliminer des cellules tumorales naissantes. Ainsi, chez des souris déficientes pour les gènes *RAG* (*recombination activating gene*), qui codent pour des enzymes indispensables au réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T (TCR), et qui sont donc totalement dépourvues de lymphocytes B et T, on observe une fréquence accrue de tumeurs spontanées. Ces même souris développent un très fort pourcentage de tumeurs chimio-induites (60 % de sarcome) suite à un traitement par méthylcholanthrène (un agent intercalant de l'ADN) par comparaison à des souris sauvages (10 %)[51]. Des souris déficientes en molécules importantes pour l'immunité adaptative (IFN , perforine. . .) développent également des tumeurs avec une fréquence accrue.

Chez l'homme, des déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Wiskott-Aldrich) ou acquis (SIDA), touchant les lymphocytes T, conduisent à une fréquence accrue de cancers tels que le sarcome de kaposi, des lymphomes non hodgkiniens et des lymphomes de Burkitt. Des traitements immunosuppresseurs prescrits chez des patients transplantés augmentent

également l'incidence des cancers. Ainsi, une étude rapporte qu'après 20 ans de thérapie immunosuppressive, 40 % des patients transplantés développent des tumeurs [53]. Des cas de régressions spontanées ont été observés chez certains patients en particulier atteints de mélanome et corrélés à la présence de lymphocytes T cytotoxiques. Enfin de très nombreuses études cliniques ont démontré qu'un fort infiltrat de lymphocytes T CD8 cytotoxiques au sein du microenvironnement tumoral était le plus fréquemment associé à un meilleur pronostic [54].

2. Théorie des 3E:

La théorie de l'immunosurveillance a récemment évolué vers la théorie de l'immunoediting ou théorie des 3E. Cette théorie, proposée par R. Schreiber, suggère que l'interaction entre le système immunitaire et la tumeur évolue en 3 phases : une phase d'élimination, puis d'équilibre et enfin d'échappement [52]. La première phase ou phase d'élimination consiste en la détection et l'élimination des cellules tumorales par les effecteurs de l'immunité innée et adaptative dont les principaux effecteurs ont été évoqués précédemment. Les cellules tumorales peuvent alors être totalement ou partiellement éliminées. Si toutes les cellules tumorales ne sont pas complètement lysées, une deuxième phase intervient : c'est la phase d'équilibre. Lors de cette seconde étape, l'équilibre est maintenu entre les cellules tumorales restantes et le système immunitaire. Le système immunitaire va, en effet, contrôler les cellules tumorales, sans parvenir à les détruire. Elles vont alors se trouver dans un état de dormance. Une pression immunitaire va s'exercer sur ces cellules tumorales. Il en résulte une sélection de clones tumoraux qui vont avoir la capacité d'échapper au contrôle de l'immunité. Ceci aboutit à la troisième phase : la phase d'échappement. Durant cette phase, les cellules tumorales ont acquis des propriétés leur permettant de se rendre invisible au système immunitaire [55].

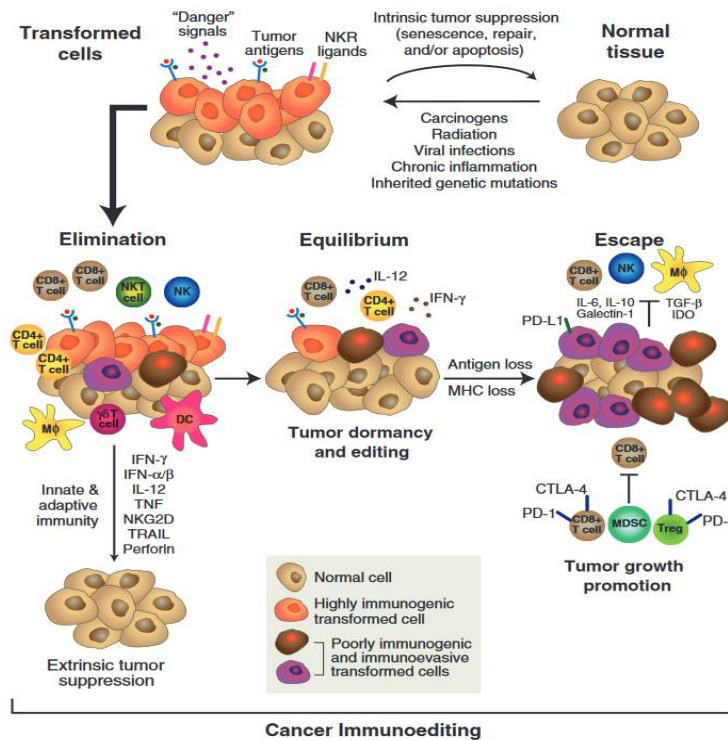


Figure 5: Le concept d'immunoédition du cancer (figure adapté de [56]). L'immunoédition du cancer est un mécanisme extrinsèque de suppression de la tumeur qui ne s'engage qu'après que la transformation cellulaire ait eu lieu et que les mécanismes intrinsèques de suppression de la tumeur aient échoué. Dans sa forme la plus complexe, l'immunoédition du cancer consiste en trois phases séquentielles : l'élimination, l'équilibre et la fuite. Dans la phase d'élimination, l'immunité innée et l'immunité adaptative travaillent ensemble pour détruire les tumeurs en développement bien avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes. De nombreuses molécules et cellules immunitaires qui participent à la phase d'élimination ont été identifiées, mais des travaux supplémentaires sont nécessaires pour déterminer leur séquence d'action exacte. Si cette phase s'achève, l'hôte reste exempt de cancer et l'élimination représente donc l'étendue complète du processus. Si, toutefois, une variante de cellule cancéreuse rare n'est pas détruite dans la phase d'élimination, elle peut alors entrer dans la phase d'équilibre, dans laquelle sa croissance est empêchée par des mécanismes immunologiques. Les cellules T, l'IL-12 et les gènes IFN sont nécessaires pour maintenir les cellules tumorales dans un état de dormance fonctionnelle, tandis que les cellules NK et les molécules qui participent à la reconnaissance ou à la fonction d'effecteur des cellules de l'immunité innée ne sont pas nécessaires ; cela indique que l'équilibre est une fonction de l'immunité adaptative uniquement. La modification de l'immunogénicité de la tumeur se produit en phase d'équilibre. L'équilibre peut également représenter une étape finale du processus d'immunoédition du cancer et peut limiter la croissance des cancers occultes pendant la vie de l'hôte. Cependant, en conséquence de la pression de sélection immunitaire constante exercée sur les cellules tumorales génétiquement instables maintenues en équilibre, des variantes de cellules tumorales peuvent apparaître qui (i) ne sont plus reconnues par l'immunité adaptative (variantes de perte d'antigène ou cellules tumorales qui développent des défauts dans le traitement ou la présentation de l'antigène), (ii) deviennent insensibles aux mécanismes effecteurs immunitaires, ou (iii) induisent un état immunosuppresseur dans le microenvironnement de la tumeur. Ces cellules tumorales peuvent alors entrer dans la phase d'échappement, dans laquelle leur croissance n'est plus bloquée par l'immunité. Ces cellules tumorales émergent pour provoquer une maladie cliniquement apparente [55].

3. La phase d'évasion : échec de l'immunosurveillance du cancer

Bien que les processus d'élimination et d'équilibre du cancer se déroulent en grande partie en coulisses, un résultat plus spectaculaire de l'immunodépression du cancer peut se produire lorsque les tumeurs échappent au contrôle immunitaire, ce qui entraîne l'apparition d'un cancer déclaré (figure 5). Ainsi, la phase d'échappement représente l'échec du système immunitaire à éliminer ou à contrôler les cellules transformées, ce qui permet aux variantes de cellules tumorales survivantes de se développer dans un environnement immunologiquement libre. Les cellules cancéreuses subissant des modifications génétiques et épigénétiques stochastiques génèrent les modifications critiques nécessaires pour contourner les défenses immunologiques innées et adaptatives. De plus, le système immunitaire contribue à la progression de la tumeur en sélectionnant des variantes tumorales plus agressives, en supprimant la réponse immunitaire anti-tumorale ou en favorisant la prolifération des cellules tumorales. L'interaction entre une population hétérogène de cellules cancéreuses subissant des modifications génétiques rapides et la pression immunologique constante exercée par les cellules immunitaires permet la sélection darwinienne des variantes tumorales les plus aptes à survivre et à former un cancer déclaré dans les immunocompétences. Ainsi, la quasi-totalité des cancers humains et des lignées de cellules cancéreuses expérimentales sont celles qui ont échappé au contrôle immunologique. L'objectif de cette section sur l'échappement des tumeurs n'est pas de fournir une liste exhaustive des mécanismes d'échappement qui ont été largement examinés ailleurs [50], [52], [56]–[58], mais plutôt de définir le cadre de la manière dont les cellules tumorales parviennent à l'échappement immunologique. Bien que les mécanismes d'échappement tumoral soient variés, on peut les classer en général comme des modifications autonomes au niveau de la cellule tumorale qui échappent directement à la détection et à la destruction immunitaires ou des modifications dans les cellules immunitaires effectuées par les cellules tumorales pour générer un réseau immunosuppresseur.

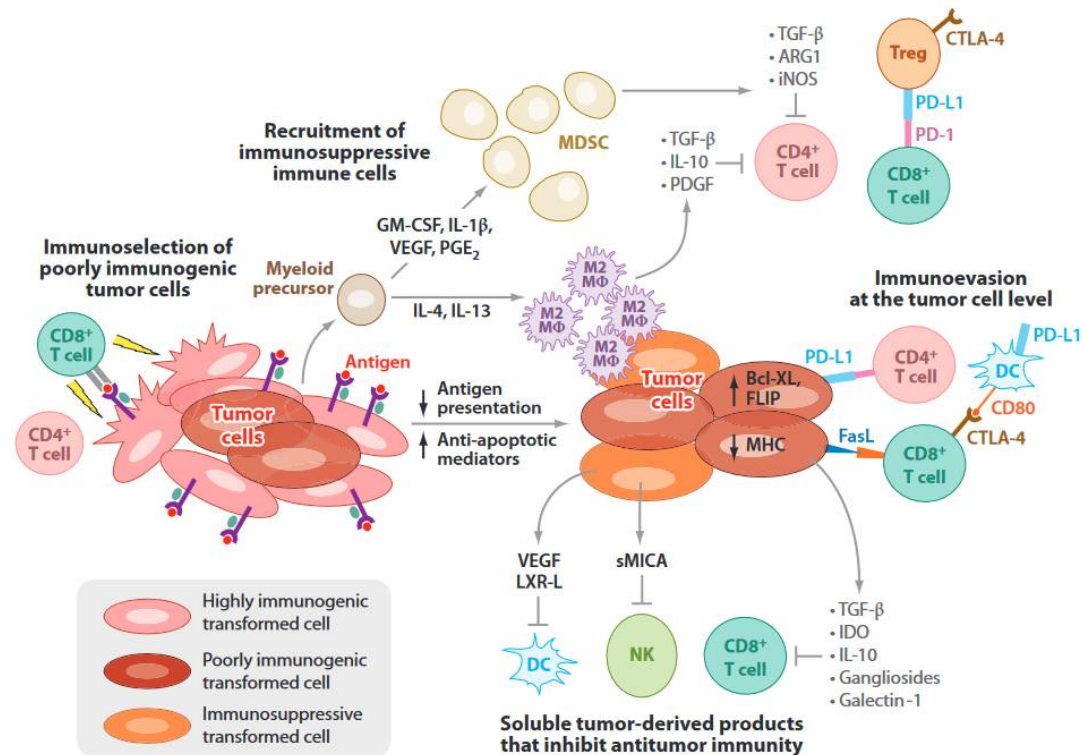


Figure 6: Mécanismes d'échappement des tumeurs [56]. Le système immunitaire exerce une pression sélective sur les tumeurs par le biais de divers processus, notamment la destruction des cellules tumorales à antigènes positifs par les cellules CD8⁺T. En conséquence, les cellules tumorales immunogènes sont éliminées, laissant derrière elles des variantes de cellules tumorales plus aptes à échapper à la destruction à médiation immunitaire (c'est-à-dire l'immunosélection). Au fil du temps, les tumeurs évoluent pour échapper à l'immunité ou l'inhiber par des moyens intrinsèques et extrinsèques. Les altérations intrinsèques des cellules tumorales échappent à l'immunité en régulant à la baisse la présentation de l'antigène (CMH), en régulant à la hausse les inhibiteurs de l'apoptose (Bcl-XL, FLIP) ou en exprimant des molécules de surface cellulaire inhibitrices qui tuent directement les cellules T cytotoxiques (PD-L1, FasL). En outre, les cellules tumorales sécrètent des facteurs qui inhibent les fonctions des cellules immunitaires effectrices (TGF-β, IL-10, VEGF, LXR-L, IDO, gangliosides ou MICA soluble) ou recrutent des cellules régulatrices pour générer un microenvironnement immunosuppresseur (IL-4, IL-13, GM-CSF, IL-1β, VEGF ou PGE₂). Une fois recrutées, les cellules régulatrices atténuent l'immunité anti-tumorale par la libération de cytokines immunosuppressives et l'altération de la teneur en nutriments du microenvironnement. Plus précisément, la sécrétion d'IL-4 et d'IL-13 entraîne le recrutement et la polarisation de macrophages M2 précurseurs de myéloïdes, qui expriment le TGF-β, l'IL-10 et le PDGF qui inhibent les cellules T. La libération de facteurs de stimulation des colonies, IL-1β, VEGF, ou PGE₂ par les cellules tumorales entraîne l'accumulation de MDSCs qui peuvent bloquer la fonction des cellules T en exprimant TGF-β, ARG1, et iNOS. Les cellules T régulatrices (Tregs) peuvent également inhiber les cellules T effectrices par de multiples mécanismes, dont l'expression de CTLA-4 (abréviations : ARG1, arginase 1 ; Bcl-XL, lymphome extra long à cellules B ; CTLA-4, protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques ; DC, cellule dendritique ; FasL, ligand Fas ; FLIP, protéine associée à un fragment stimulant l'apoptose avec une protéine inhibitrice de l'interleukine-1 convertissant le domaine de la mort ; GM-CSF, facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytaires ; IDO, indoleamine 2,3-désoxygénase ; IL, interleukine ; iNOS, oxyde nitrique synthase inductible ; LXR-L, ligand du récepteur X du foie ; MDSC, cellules myéloïdes-dérivées-suppressives ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; MICA, séquence A liée aux polypeptides du CMH de classe I ; PDGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes ; PD-L1, mort cellulaire programmée 1 ligand 1 ; PGE₂, prostaglandine-E₂ ; TGF-β, facteur de croissance transformant-β ; Treg, cellule T régulatrice ; VEGF, facteur de croissance vasculaire endothélial [56].

III. LES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES :

La génération d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace est complexe et nécessite plusieurs étapes successives :

- Capture de l'antigène tumoral par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) au niveau du tissu périphérique ;
- Migration de la CPA vers les organes lymphoïdes secondaires ;
- Présentation par la CPA des antigènes tumoraux aux lymphocytes naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires et activation précoce des lymphocytes T spécifiques ;
- Différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T effecteurs ;
- Migration des lymphocytes T effecteurs vers les tissus périphériques ;
- Une fois au niveau du site tumoral, reconnaissance spécifique par le récepteur du lymphocyte T (TCR) de l'antigène tumoral présenté sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules cancéreuses ;
- Activation du lymphocyte T effecteur en lymphocyte T cytotoxique ;
- Lyse de la cellule tumorale par le lymphocyte T cytotoxique spécifique.

Chacune de ces étapes peut être régulée par une balance de signaux activateurs ou inhibiteurs [59].

Ainsi, les checkpoints immunitaires sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T. Leur rôle physiologique est de maintenir la tolérance du soi (limiter les réactions auto-immunes) et de moduler l'intensité et la durée de la réponse immunitaire. En effet, lors de la reconnaissance par le lymphocyte T de son antigène tumoral spécifique, le signal d'activation du TCR est modulé par des corécepteurs activateurs ou inhibiteurs (encore appelés checkpoints immunitaires ou rétrocontrôle activateurs ou inhibiteurs du système immunitaire).

Ces récepteurs vont ainsi soit renforcer l'activation et la prolifération du lymphocyte T, soit l'inhiber (phénomène d'anergie lymphocytaire). Aussi, de multiples récepteurs inhibiteurs ou activateurs ont été identifiés et font l'objet de recherches intenses afin de développer de nouvelles thérapeutiques [60] (Figure 6).

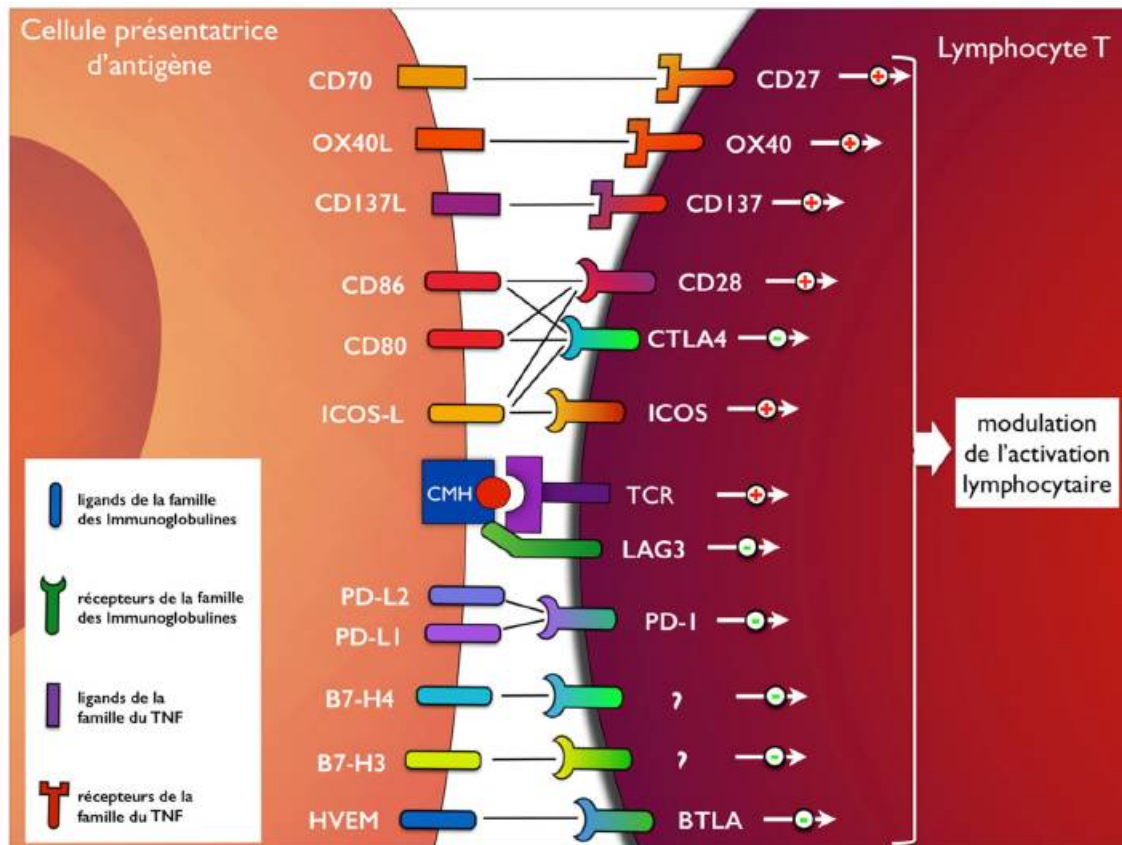


Figure 7 : De multiples rétrocontrôles inhibiteurs ou activateurs modulent l'activation du lymphocyte T. Lorsque la cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au lymphocyte T un antigène tumoral, le signal activateur envoyé par le récepteur du lymphocyte T (TCR) va être modulé par un ensemble de co-sigaux inhibiteurs ou activateurs. L'intégration de ces différents signaux résultera soit en une anergie, soit en une activation du lymphocyte T. Ces différents complexes ligands/récepteurs appartiennent pour la plupart aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ou à la superfamille du TNF. Ils constituent des cibles thérapeutiques potentielles. BTLA : B and T lymphocyte attenuator ; CD : cluster de différenciation ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HVEM : herpesvirus entry mediator ; ICOS : inducible T-cell co-stimulator ; LAG3 : lymphocyte activation gene 3 ; PD1 : programmed cell death protein 1 ; PD-L : programmed cell death protein ligand ; TCR : T-cell receptor [61].

1. Le point de contrôle CTLA-4 :

Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) est un récepteur membranaire dont l'expression est induite secondairement à l'activation des lymphocytes T qui sont les seules cellules exprimant CTLA4 [62].

2.1 La découverte du CTLA-4 :

La CTLA-4 a été identifiée pour la première fois à la fin des années 1980 après le dépistage des bibliothèques d'ADNc dérivées de cellules T cytolytiques de souris. Il s'agit d'une protéine transmembranaire de 223 acides aminés de l'immunoglobuline avec un seul domaine variable, et il est principalement exprimé sur les lymphocytes T activés [63]. CTLA-4 partage un degré élevé de similarité de séquence et est mis en correspondance avec la même bande chromosomique que le CD28. Pour tester son affinité avec les molécules B7, L'équipe de Linsley a construit un CTLA-4 soluble dont il a été démontré qu'il se liait spécifiquement à B7 avec une affinité 20 fois plus élevée que celle du CD28 [64]. Dans la même étude, le CTLA-4 soluble a été démontré comme inhibant la prolifération des cellules T in vitro. Plus tard, des anticorps anti-CTLA-4 humains ont été développées et se sont révélées capables d'accroître la prolifération des cellules T à la suite d'études anti-CD3 et la stimulation in vitro des anti-CD28 [65]. En outre, la réticulation de la TCR et de la

CTLA-4 inhibe la prolifération des cellules T même lorsque le CD28 est engagé [66, p. 4]. Enfin, la génération de souris CTLA-4-KO a montré que ces souris meurent dans les 4 semaines après la naissance en raison d'une lymphoprolifération rapide et fatale avec destruction des tissus de plusieurs organes, ceci prouve le rôle essentiel de CTLA-4 dans la régulation de l'activation des cellules T et dans le maintien de l'homéostasie immunologique [67].

CTLA-4 est un élément clé de la tolérance immunitaire et le principal régulateur négatif des réponses immunitaires anti-tumorales médiatisées des cellules T [68], [69].

2.2 Mécanisme d'action du CTLA-4 :

CTLA-4 empêche ou met fin à l'activation des cellules T, ce qui constitue une voie non redondante pour l'auto tolérance. Son rôle principal est de réguler l'activation des cellules T dépendantes de CD28. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour la base moléculaire sous-jacente des fonctions inhibitrices du CTLA-4 qui ne s'excluent pas mutuellement, y compris les modèles intrinsèques et extrinsèques.

2.2.1 Fonctions intrinsèques :

CTLA4 est immédiatement réglementé à la suite de l'engagement du récepteur des cellules T (TCR) (signal 1), avec son expression atteignant un pic 2 à 3 jours après l'activation [70], [71]. CTLA4 atténue la signalisation TCR par la concurrence avec les molécule CD28 pour les ligands B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), pour lequel le CTLA4 a une avidité et une affinité plus élevées [64], [72], [73](Figure 3). Parce que le B7-1 et le B7-2 fournissent tous deux des signaux de co-stimulation par le CD28 [74] (signal 2), l'inhibition compétitifs des deux molécules par CTLA4 est nécessaire pour atténuer efficacement l'activation des cellules T. CD28 et CTLA4 affichent également une cinétique de liaison rapide avec B7-1 [73, p. 80], qui, couplé avec des différences de force contraignante, permet d'obtenir rapidement l'inhibition par CTLA4. En plus de l'augmentation de l'expression de CTLA4 lors de l'activation des cellules T, CTLA4 contenue dans les vésicules intracellulaires font l'objet d'un trafic rapide vers la synapse immunologique [75]. Le degré de recrutement de CTLA4 à la synapse immunologique est en corrélation directe avec la puissance du signal TCR. Plus la stimulation via le TCR est forte, plus le CTLA4 sera produit en

grande quantité[76]. Une fois acheminé vers la synapse immunologique, le CTLA4 est stabilisé par la liaison du ligand B7, ce qui lui permet de s'accumuler et surpasse effectivement le CD28 [77].

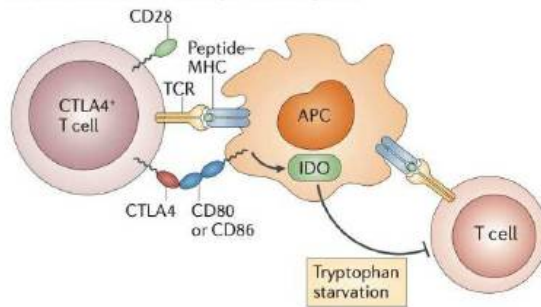
Par ce mécanisme, CTLA4 atténue la co-stimulation positive par le CD28 et donc limite la signalisation en aval du CD28, qui est principalement médiée par PI3K et AKT [78], [79]. Il en résulte une réglementation solide de l'amplitude du signal TCR et, par conséquent, de l'activité des cellules T. Parce que la co-stimulation CTLA4-négative est intrinsèquement liée à l'expression de ligands B7 et la co-stimulation positive à médiation CD28,

Le CTLA4 a pour fonction principale de réguler l'activité des cellules T sur les sites d'amorçage des cellules T (par exemple, les organes lymphoïdes secondaires). En outre cette fonction de base, CTLA4 atténue également l'activation des cellules T dans les tissus périphériques, étant donné que les ligands B7 sont constitutifs exprimées à des degrés divers par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) mais peut également être exprimée par des cellules T activées. En raison de son rôle central dans la régulation de l'activation des cellules T, la co-stimulation négative par CTLA4 est essentiel pour la tolérance. Ce qui témoigne le fait que la délétion génétique bi allélique de la CTLA4 conduit à une lymphoprolifération massive et les souris succombent à l'âge de 3 à 4 semaines [67], [80], [81].

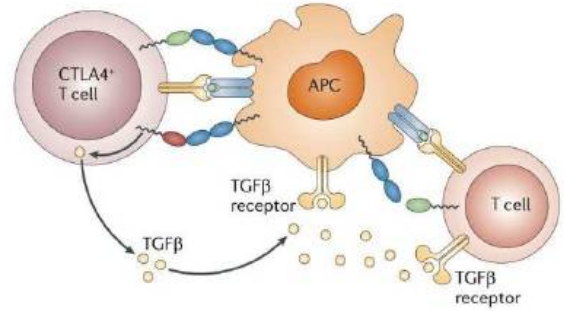
2.2.2 Fonctions extrinsèques :

En plus des fonctions intrinsèques des cellules par lesquelles CTLA4 atténue principalement l'activité des cellules T, CTLA4 peut moduler l'activation des cellules T par plusieurs mécanismes cellulaires extrinsèques. À titre d'exemple : la présence de cellules T compétentes en CTLA4 est suffisante pour prévenir lymphoprolifération létale due à la délétion génétique de CTLA4 [82]. La majorité des fonctions suppressives cellulaires-extrinsèques des CTLA4 fait l'objet d'une médiation par les Tregs [83], [84]. La perte spécifique de CTLA4 dans les Tregs est suffisante pour induire une activation aberrante des cellules T et donnent lieu à l'auto-immunité [85], [86]. Cela indique que le CTLA4 dérivé du Treg est nécessaire pour maintenir les tolérances, bien qu'il soit peu probable que le CTLA4 est suffisant pour maintenir la tolérance à médiation par les cellules T. Dans les termes d'un mécanisme moléculaire potentiel, CTLA4 exprimé par les cellules Treg peut atténuer l'activation des cellules T de manière extrinsèque à la cellule en limitant la disponibilité des ligands B7-1 et B7-2 pour la stimulation positive par l'intermédiaire de CD28 des cellules T effectrices proches. CTLA4 possède également des contributions des cellules-extrinsèques dans le compartiment effecteur. Les CTLA4 exprimés par l'effecteur des cellules T peuvent entrer en compétition avec les ligands B7 dans les trans [87]. En outre, il a été signalé que CTLA4 peut également agir pour limiter la disponibilité globale des ligands B7 par trans-endocytose des ligands B7 des APC [88]. La mesure dans laquelle ces processus extrinsèques des cellules contribuent à la tolérance des cellules T reste à résoudre pleinement, notamment dans le contexte de l'immunité de la tumeur.

e. Induction of IDO through CTLA4 ligands



f. Induction of inhibitory cytokines through CTLA4



g. CTLA4 captures ligands from APCs

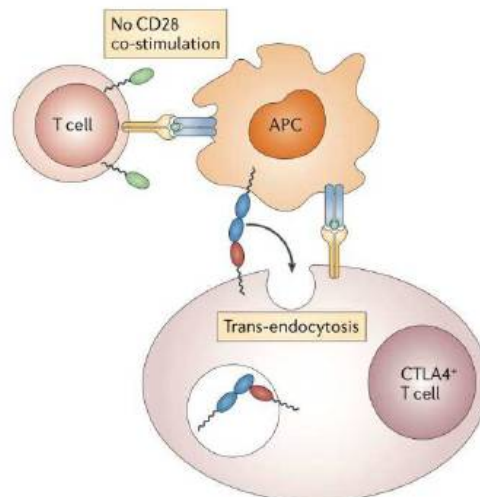


Figure 8 : fonctions extrinsèques du CTLA-4 (figure adaptée de [89])

2. Le point de contrôle PD-1/PDL-1 :

Le récepteur de la mort cellulaire programmée 1 ou the programmed cell death 1 (PD-1) est apparu comme un régulateur négatif dominant de la fonction anti-tumoral des cellules T effectrices lorsqu'il est engagé par son ligand programmed cell death ligand 1 (PD-L1), exprimée à la surface des cellules d'une tumeur. La PD-1 porte son nom d'après sa description initiale en tant que récepteur induisant la mort cellulaire d'un hybridome des cellules T [90]. Toutefois, des travaux ultérieurs ont démontré qu'il s'agit plutôt d'un point de contrôle immunitaire, avec sa fonction inhibitrice médiée par la tyrosine la phosphatase SHP-2, qui déphosphoryle les molécules de signalisation en aval du TCR [91].

Le PD-1 a deux ligands, le PD-L1 (également connu sous le nom de CD274 ou B7-H1), qui est largement exprimée par de nombreuses cellules principalement lors de l'exposition à des pro-inflammatoires cytokines [91], et PD-L2 (également connu sous le nom de CD273 ou B7-DC), qui a une expression plus restreinte dans les cellules présentatrices d'antigènes [91]. L'expression de la PD-L1 induite par l'inflammation dans le microenvironnement de la tumeur entraîne l'épuisement de la cellule T médiée par PD-1 et l'inhibition de la réponse anti-tumorale des cellules T cytotoxiques [60], [91], [92].

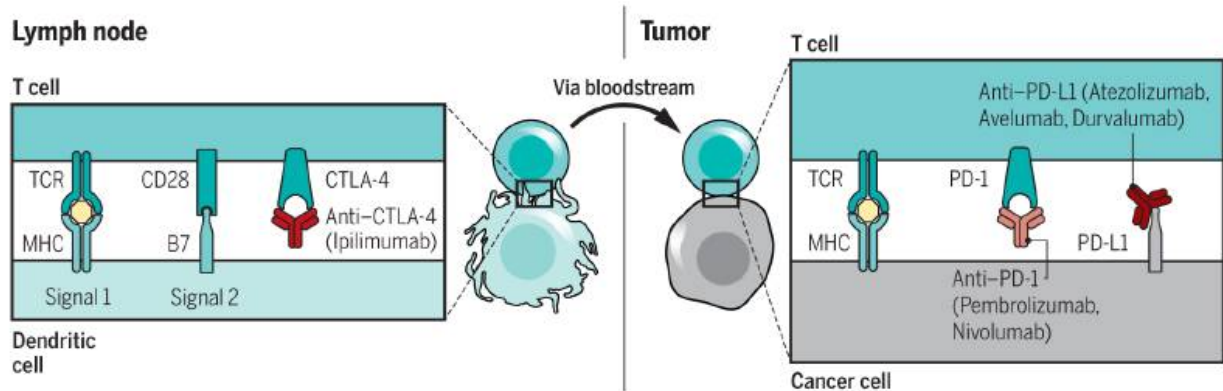


Figure 9: Blocage de CTLA-4 et de PD-1 et PD-L1 pour induire des réponses anti-tumorales.

(A gauche) CTLA-4 est un régulateur négatif de qui est nécessaire pour l'activation initiale d'une cellule T anti-tumorale dans un ganglion lymphatique après la reconnaissance de l'antigène tumoral spécifique, qui est présenté par une cellule présentatrice d'antigène. L'activation de CTLA-4 peut être bloquée par des anticorps anti-CTLA-4. (A droite) Une fois que les cellules T sont activées, elles circulent dans le corps pour trouver leur antigène apparié présenté par les cellules cancéreuses. Une fois reconnu, le déclenchement du TCR conduit à l'expression du récepteur régulateur négatif PD-1, et la production d'IFN- γ entraîne l'expression réactive de PD-L1, ce qui désactive les réponses des cellules T anti-tumorales. Cette interaction négative peut être bloquée par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 [93].

2.3 Programmed death-1 (PD-1) et son ligand PD-L1 :

PD-L1 est codé par le gène PDCDL1 qui se trouve sur le chromosome 9 chez l'homme, à la position p24.1.2. Décrit pour la première fois par Dong et al en 1999 sous le nom de B7-H1. La longueur totale de PD-L1 est codée dans sept exons, ce qui correspond à une protéine de 40 kDa de 290 acides aminés (Figure 8).

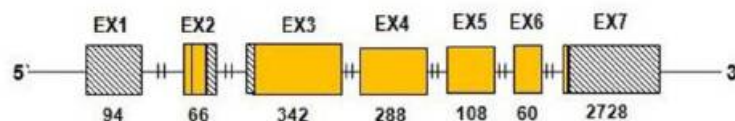


Figure 10: séquence de PD-L1 humain montrant les 7 exons et leurs tailles [94].

Des recherches récentes ont permis d'avoir une perception plus claire sur les facteurs qui réduisent une réponse immunitaire anti-tumorale, ce qui a conduit à la découverte de plusieurs agents qui agissent sur les voies de contrôle co-stimulatrices et inhibitrices du système immunitaire. Un bon exemple de molécules de contrôle avancées qui servent de médiateurs de la suppression immunitaire induite par une tumeur est le programmed death 1 (PD-1). Physiologiquement, la voie PD-1/PD-L1 est apparue en raison de la nécessité de contrôler le degré d'inflammation aux endroits où s'exprime l'antigène, afin de protéger les tissus normaux contre les dommages. Il existe une expression remarquable de la protéine PD-1 à la surface de tous les lymphocytes T activés. Lorsqu'une cellule T reconnaît l'antigène exprimé par le complexe CMH sur la cellule cible, des cytokines inflammatoires sont produites, initiant le processus inflammatoire. Ces cytokines entraînent l'expression de PD-L1 dans les tissus, en activant la protéine PD-1 sur le lymphocyte T conduisant à une tolérance immunitaire, un phénomène où le système immunitaire perd le contrôle pour monter une réaction inflammatoire, même en présence d'antigènes actionnables [95]. Dans certaines tumeurs, notamment dans les mélanomes, cette protection est pervertie par la sur-expression du PD-L1 ; comme il permet de contourner la génération d'une réponse immunitaire à la tumeur. Les inhibiteurs de la PD-1/PD-L1 empêchent pharmacologiquement l'interaction PD-1/PD-L1, facilitant ainsi une immunité positive pour tuer la tumeur. Bien que les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont des avantages clairs et démontrables en tant qu'agents anticancéreux, la limitation de leur utilisation est que leur activité dépend de la génération d'une population de cellules T capables de reconnaître la tumeur par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Si ce processus se produit, le blocage du PD-1/PD-L1 est inefficace, car il y a un manque de réponse

immunitaire pour déclencher la destruction efficace des cellules tumorales. Bien que l'expression tumorale du PD-L1 puisse suggérer une tumeur qui atténue la réponse immunitaire et qui, par conséquent pourrait servir de biomarqueur potentiel pour un bénéfice clinique, il est clair que toutes les tumeurs exprimant la PD-L1 ne répondent pas aux inhibiteurs du PD-1/PDL1. Inversement, il a été noté que les tumeurs exprimant des PD-L1 négatives peuvent répondre à ces agents [96].

2.4 Les principales fonctions du PD-1/PDL-1 :

Les principales fonctions biologiques du PD-1 sont de maintenir la tolérance périphérique et de maintenir les réponses des cellules T à l'intérieur d'une gamme physiologique souhaitée. Parce que la réglementation PD-1/PD-L1 est induite par des réponses immunitaires, cela forme une boucle de rétroaction négative pour atténuer les réponses locales des cellules T et minimiser les dommages tissulaires. Le PD-1 régule l'activation des cellules T par l'interaction avec PD-L1 et PD-L2 ([97], [98], [99, p. 1] ; Figure 3). Il est exprimé lors de l'activation des lymphocytes T et B [100]. En raison de l'expression de ses ligands, qui sont largement exprimés dans les tissus non lymphoïdes, PD-1 agit principalement pour amortir l'activation des cellules T en périphérie [101]. L'expression du PD-L1, et à un degré moindre que l'expression du PD-L2, est induite en réponse à des cytokines inflammatoires telles que IFN γ [97, p. 2], [98]. Ainsi, la régulation de PD-1 de l'activité des cellules T se fait en réponse à des cytolytiques et à la fonction effectrice des cellules T [par exemple, le lymphocyte T cytotoxique CD8 et les cellules T CD4 de type 1 (Th1)] d'une manière inductible. Lors de l'engagement avec les PD-L1 et PD-L2, PD-1 est considéré comme transmettant principalement d'un signal de co-stimulation négative par la tyrosine phosphatase SHP2 pour atténuer l'activation des cellules T. Le recrutement du SHP2 atténue directement la signalisation du TCR via la

déphosphorylation des éléments de la signalisation proximale [102]. Ce mécanisme moléculaire reflète une dichotomie dans les modes de régulation utilisés par CTLA4 et l'engagement du PD-1 [103]. Ces données indiquent que contrairement à la régulation par CTLA4, la PD-1 régule directement la signalisation des TCR pour atténuer l'activité des cellules T. Cependant, les récentes preuves indiquent que CD28 est une cible principale de l'atténuation induite par PD-1 de la signalisation des cellules T [104]. Ces études ont utilisé un modèle de reconstitution de la membrane sans cellule pour examiner les relations fonctionnelles pendant l'activation des cellules T et révèlent que PD-1 conduit à une déphosphorylation préférentielle de CD28 plutôt que des TCR, via le recrutement du PSM2. Cela suggère que le CTLA4 et le PD-1, au moins en partie, agissent par un mécanisme moléculaire similaire d'atténuation de la co-stimulation par CD28 (Signal 2). Ainsi, la modulation de la signalisation CD28 pourrait représenter un point de convergence fonctionnelle de la régulation médiée des CTLA4 et PD-1. Il est intéressant de noter que des conclusions récentes indiquent que le SHP2 n'est pas essentiel pour les réponses à la thérapie anti-PD-1 ou l'induction de l'épuisement des cellules T in vivo [105]. Cela suggère un épuisement fonctionnel redondance dans les voies de signalisation en aval du PD-1. Cette redondance est très probablement assurée par des phosphatases (par exemple, le SHP1) mais pourrait aussi être par le biais de mécanismes totalement distincts. Il est essentiel de mieux définir les événements de signalisation immédiats en aval de CTLA4 et de PD-1 pour distinguer les mécanismes moléculaires des voies de régulation des cellules T. Fonctionnellement, le PD-1 est essentiel pour le maintien homéostatique de la tolérance périphérique comme en témoigne les pathologies auto-immunes qui surviennent lors de la délétion génétique du *Pdcd1* (encodage PD-1). À titre d'exemple, la perte génétique de *Pdcd1* conduit au développement d'une pathologie auto-immune de type lupique chez les C57BL/6 et la

cardiomyopathie dilatée auto-immune chez Souris BALB/c [106], [107]. La forte dépendance à la souche murine du phénotype d'élimination PD-1 soulève la possibilité que l'auto-immunité observée peut être motivée par la reconnaissance d'antigènes spécifiques de la souche en l'absence d'un inhibiteur de la PD-1 de signalisation ; toutefois, cela reste à tester définitivement. Il est essentiel de noter que, bien que le PD-1 soit souvent utilisé comme marqueur d'épuisement, il n'est pas suffisant pour définir une population épuisée. PD-1 est un marqueur de cellules T activées dont les cellules T épuisées constituent un sous-ensemble. Les cellules T épuisées sont souvent définies par la co-expression de PD-1, LAG3 et TIM3. Toutefois, une distinction essentielle est que, les cellules T épuisées (définies phénotypiquement) sont toujours actives sur le plan fonctionnel, mais ont une capacité réduite. Ainsi, par exemple, les cellules T CD8 sont toujours capables de contribuer à l'immunité anti-tumorale mais sont probablement moins puissantes par rapport à une base de cellule.

L'épuisement des cellules T est un mécanisme important qui limite l'activité des cellules T en présence d'une stimulation antigénique chronique et agit pour préserver les clones de cellules T qui, autrement périssent dans de telles conditions en raison de l'activation induite de la mort cellulaire. Conformément à cette notion, la signalisation persistante du PD-1 induit une restriction métabolique, qui est un moteur fonctionnel de l'épuisement des cellules T [108]. Lors de la ligature, PD-1 atténue la glycolyse mais favorise simultanément l'oxydation des acides gras et

le catabolisme des lipides, induisant ainsi un changement dans la dérivation de l'énergie [109]. En revanche, la ligature de CTLA4 atténue la glycolyse indépendamment de la régulation du métabolisme des lipides. Il est intéressant de noter que ce commutateur métabolique est impliqué dans la détermination de l'effecteur des cellules T par rapport au sort de la mémoire et est en partie

déterminée par la régulation mitochondriale [110]. Ces changements sont probablement motivés par les changements dans l'expression des gènes et la régulation épigénétique qui sont induites par un engagement continu des PD-1. En effet, la stimulation de l'antigène chronique dans les systèmes viraux entraîne des changements spectaculaires dans la régulation des gènes et la reprogrammation épigénétique stable des cellules T [111], [112]. Ensemble, de telles changements transcriptionnelles, épigénétiques et métaboliques définissent l'état des cellules T épuisées. Des preuves récentes suggère que de tels changements épigénétiques peuvent empêcher le sauvetage d'un état épuisé par les inhibiteurs des points de contrôles et atténuent les réponses des tumeurs à la thérapie [113].

De nouvelles données ont également permis d'identifier de nouvelles rôles pour l'axe de signalisation PD-1/PD-L1. Par exemple, l'expression des macrophage du PD-L1 peut entraîner une expulsion active des cellules T du microenvironnement de la tumeur [114]. Ceci suggère qu'en plus de la réglementation de l'activation des cellules T et la capacité cytolytique, la signalisation PD-1 peut également réguler le trafic des cellules T et leur migration. En outre, il a été indiqué que PD-1 pourrait également avoir une fonction intrinsèque des cellules tumorales [115]. De futures études sont nécessaires pour déterminer le degré auquel ces mécanismes "non canoniques" contribuent à l'efficacité thérapeutique.

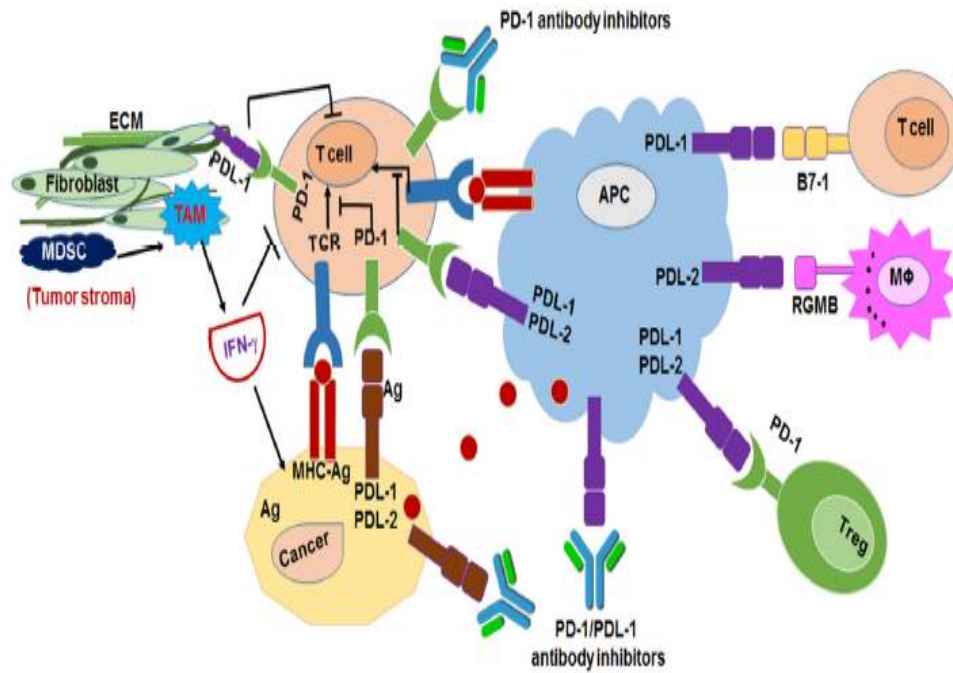


Figure 11: Le mécanisme du récepteur anti mort programmée 1 (PD-1) et les inhibiteurs du ligand de l'anti-mort programmée 1 (PD-L1) / L2 ont servi de base à l'immunothérapie du cancer.

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) se lient à l'antigène (Ag) qui est libéré par les cellules tumorales et les cellules T pour activer la liaison du récepteur des cellules T (TCR) et du CMH. PD-L1 du stroma de la tumeur interagit avec la PD-1 des cellules T pour supprimer la cytotoxicité tumorale médiée par les cellules T. Les macrophages associés à une tumeur (TAM), les cellules suppressives dérivées de myéloïdes (MDSC) jouent un rôle crucial dans l'immunosuppression tumorale à médiation PD-1/PD-L1 [116],[117].

IV. LES ANTI-CHECKPOINTS IMMUNITAIRES :

L'immunothérapie est une approche passionnante, et d'énormes progrès ont récemment été réalisés dans notre perception du rôle de la réponse immunitaire de l'hôte dans la croissance de la tumeur et la réponse à diverses thérapies [60]. Grâce à ces progrès, de nouveaux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ont été identifiés et autorisés à être utilisés en clinique (figure 11). L'évolution des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires en tant que traitements anticancéreux représente l'une des approches les plus réussies de la découverte de médicaments contre le cancer au cours des dernières années [118]. En effet, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont devenus une formule de traitement de première ligne pour certains cancers, tels que le mélanome métastatique, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le carcinome rénal (CCR) et le cancer de la vessie ou le cancer urothelial. Ils sont actuellement évalués dans de nombreuses d'autres types de cancer, notamment le cancer du sein, le cancer de la tête et du cou, et certaines malignités solides et hématologiques avancées (tableau 1). La perte du contrôle immunologique a été confirmée comme l'une des nouveaux signes distinctifs du cancer [119] et en 1996, Leach et al. ont proposé que le blocage d'un point de contrôle immunitaire est une stratégie avancée de gestion du cancer [120]. En 2011, le premier inhibiteur des points de contrôle immunitaire (ipilimumab comme anticorps anti-CTLA-4) a été approuvé par la FDA comme traitement du mélanome ce qui a permis de réaliser de grands progrès dans le traitement du cancer par immunothérapie [121]–[123]. Actuellement, les deux classes d'immunothérapie qui ont été approuvées par la FDA pour l'utilisation clinique sont (1) des inhibiteurs de la mort programmée récepteur 1 (PD-1) ou son ligand (PD-L1),

ou (2) cellule T cytotoxique la protéine 4 associée aux lymphocytes (CTLA-4) [124]. De plus, la combinaison ipilimumab plus nivolumab (anti-PD-1) a été approuvée pour le traitement du mélanome avancé avec des résultats favorables par rapport à l'une ou l'autre des monothérapies [37].

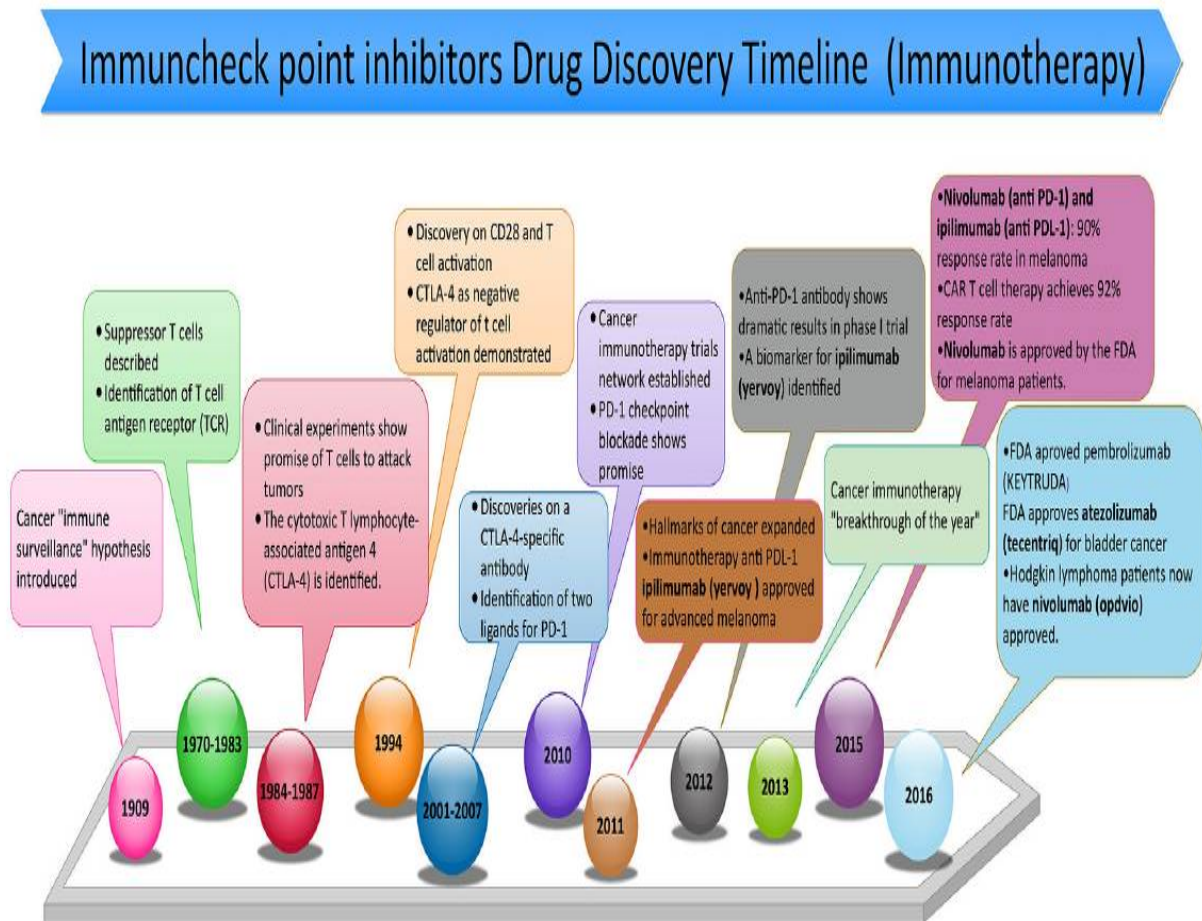


Figure 12: Chronologie de la découverte des inhibiteurs de la mort programmée 1 (PD-1) et du ligand des inhibiteurs de la mort programmée 1 (PD-L1) utilisés dans l'immunothérapie du cancer, de ~1900s à février 2017 [117].

Tableau I: Résumé des types de tumeurs pour lesquels les thérapies de blocage des points de contrôle immunitaire sont approuvées par la FDA [37].

Tumor type	Therapeutic agent	FDA approval year
Melanoma	Ipilimumab	2011
Melanoma	Nivolumab	2014
Melanoma	Pembrolizumab	2014
Non-small cell lung cancer	Nivolumab	2015
Non-small cell lung cancer	Pembrolizumab	2015
Melanoma (BRAF wild-type)	Ipilimumab + nivolumab	2015
Melanoma (adjuvant)	Ipilimumab	2015
Renal cell carcinoma	Nivolumab	2015
Hodgkin lymphoma	Nivolumab	2016
Urothelial carcinoma	Atezolizumab	2016
Head and neck squamous cell carcinoma	Nivolumab	2016
Head and neck squamous cell carcinoma	Pembrolizumab	2016
Melanoma (any BRAF status)	Ipilimumab + nivolumab	2016
Non-small cell lung cancer	Atezolizumab	2016
Hodgkin lymphoma	Pembrolizumab	2017
Merkel cell carcinoma	Avelumab	2017
Urothelial carcinoma	Avelumab	2017
Urothelial carcinoma	Durvalumab	2017
Urothelial carcinoma	Nivolumab	2017
Urothelial carcinoma	Pembrolizumab	2017
MSI-high or MMR-deficient solid tumors of any histology	Pembrolizumab	2017
MSI-high, MMR-deficient metastatic colorectal cancer	Nivolumab	2017
Pediatric melanoma	Ipilimumab	2017
Hepatocellular carcinoma	Nivolumab	2017
Gastric and gastroesophageal carcinoma	Pembrolizumab	2017
Non-small cell lung cancer	Durvalumab	2018
Renal cell carcinoma	Ipilimumab + nivolumab	2018

Note : Un résumé des indications de la tumeur, des agents thérapeutiques et de l'année d'approbation par la FDA des thérapies de blocage des points de contrôle immunitaire. L'approbation de la FDA comprend l'approbation régulière et l'approbation accélérée accordée à partir de mai 2018.

L'ipilimumab est un anticorps anti-CTLA4. Le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps anti-PD-1. Atézolizumab, L'avelumab et le durvalumab sont des anticorps anti-PD-L1. Le type de tumeur reflète les

indications pour lesquelles le traitement a été approuvé. Seule la première approbation de la FDA a été accordée pour chaque type de tissu large ou l'indication pour chaque agent thérapeutique est noté. Dans les cas où plusieurs thérapies ont été approuvées pour le même type de tumeur dans la même année, les agents sont classés par ordre alphabétique.

Abréviations : MSI, instabilité des microsatellites ; MMR, réparation de l'inadéquation.

1. Les anticorps anti-CTLA-4 :

Lorsque le rôle de CTLA-4 comme récepteur inhibiteur des lymphocytes T est apparu clairement, il a été rapidement émis l'hypothèse que le blocage de l'interaction des molécules CTLA-4/B7 améliorerait les réponses T effectrices CD4⁺ et CD8⁺ et les fonctions inhibitrices Treg bloquées, qui ont permis l'émergence de stratégies d'immunothérapie basées sur les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (mAb) (figure 12). Il a été démontré que les anticorps bloquant CTLA-4 dérivés de souris induisent une augmentation de l'immunité anti-tumorale et une diminution de la production d'IL-2 après administration dans la tumeur des souris transplantées [120].

Les premiers essais cliniques chez l'homme ciblant les rétrocontrôles inhibiteurs ont débuté dans les années 2000 avec deux anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le cytotoxique T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) : l'ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) et le tremelimumab (ticilimumab, Pfizer) respectivement de type IgG1 ou IgG2.

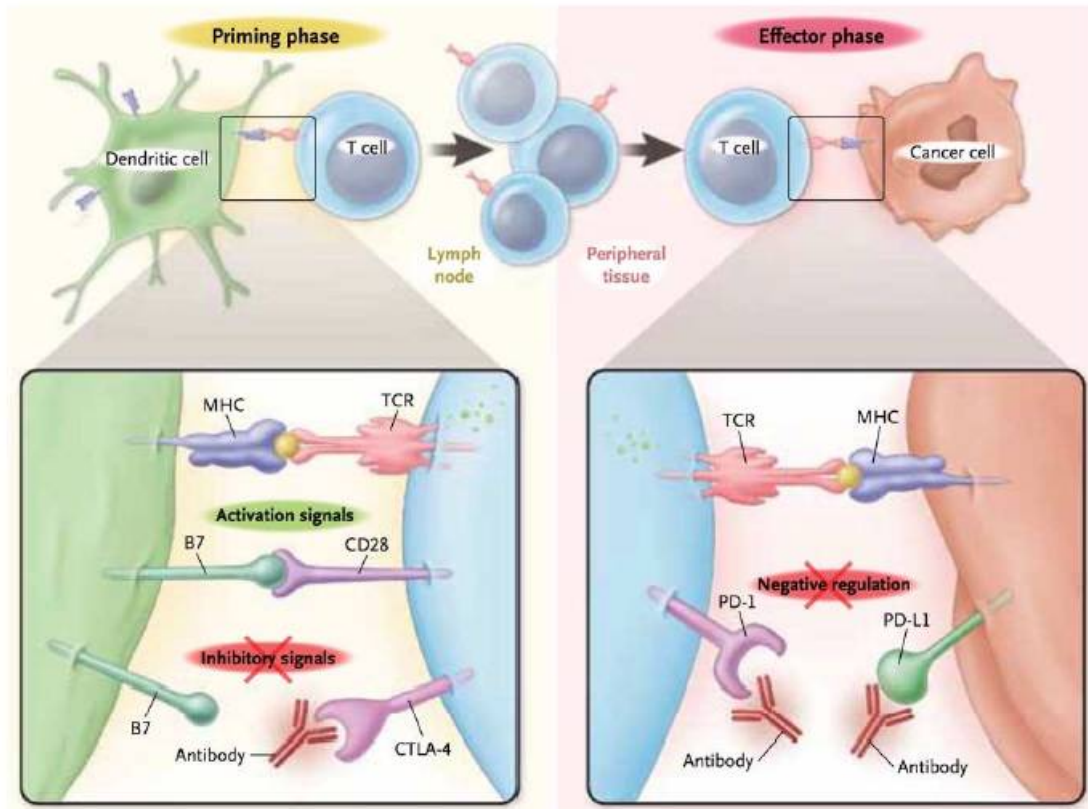


Figure 13: Blocage de la signalisation PD-1 ou CTLA-4 dans l'immunothérapie des tumeurs [125].

Les cellules T reconnaissent les antigènes présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules cancéreuses par l'intermédiaire de leur récepteur des cellules T (TCR). Ce premier signal n'est pas suffisant pour déclencher une réponse des cellules T, et un second signal délivré par les molécules co-stimulatrices B7-1 (ou CD80) et B7-2 (ou CD86) est nécessaire. L'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est régulé à la hausse peu après l'activation des cellules T et déclenche un signal de régulation négatif sur les cellules T pendant la ligature avec les molécules co-stimulatrices B7 exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes. Lorsque ces molécules se lient à CD28, elles fournissent des signaux d'activation ; lorsqu'elles se lient à CTLA-4, elles fournissent des signaux d'inhibition. L'interaction entre CTLA-4 et les molécules co-stimulatrices se produit principalement dans la phase d'amorçage d'une réplique des cellules T dans les ganglions lymphatiques. Le récepteur inhibiteur de la mort programmée 1 (PD-1) est exprimé par les cellules T lors de l'exposition à long terme à l'antigène et entraîne une régulation négative sur les cellules T lors de la ligature avec les PD-L1 et PD-L2, qui sont principalement exprimées dans les tissus enflammés et le microenvironnement de la tumeur. L'interaction PD-1 se produit dans la phase d'effecteur d'une réponse des cellules T dans les tissus périphériques. Son blocage par des anticorps contre la PD-1 ou la PD-L1 entraîne l'activation préférentielle des cellules T avec une spécificité pour le cancer.

1.1 L'ipilimumab :

L'ipilimumab, anciennement connu sous le nom de MDX-010, est le premier agent ciblant les rétrocontrôles inhibiteurs qui a été approuvé par la FDA et l'EMA en 2011 dans le mélanome métastatique. Une étude de phase III a comparé, dans des mélanomes avancés, l'efficacité de l'ipilimumab seul ou en combinaison avec un vaccin ciblant le peptide gp100 contre le vaccin gp100 seul [126].

Cette étude a montré un bénéfice en survie de 3,5 mois pour les patients recevant l'ipilimumab (avec ou sans vaccin gp100) comparé à ceux recevant seulement le vaccin gp100. Le taux de survie globale (OS) dans le groupe ipilimumab plus gp100, le groupe ipilimumab seul et gp100 seul étaient respectivement de 21,6, 23,5 et 13,7 % à deux ans. De façon intéressante, les patients répondeurs présentent des réponses cliniques prolongées persistant après l'arrêt des quatre perfusions d'ipilimumab initiales. Aussi, l'étude de l'ensemble des patients ayant reçu de l'ipilimumab

(en essais ou dans le cadre d'un programme d'accès spécifique) montre que la courbe d'OS atteint un plateau pour 21 % des patients à environ trois ans après l'initiation du traitement et se poursuit jusqu'à dix ans [127].

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), l'ipilimumab a été associé à la chimiothérapie en première ligne. Un essai de phase II randomisé a étudié l'ipilimumab en association avec le paclitaxel et le carboplatine vs chimiothérapie seule selon deux schémas d'administration séquentiel ou concomitant [128]. L'objectif principal de l'étude était une amélioration de la survie sans progression selon les critères de réponse liés à l'immunité (irPFS). Deux cent quatre patients naïfs de chimiothérapie présentant un CBNPC avancé (stades IIIB/IV) ont été inclus et traités par paclitaxel (175

mg/m²) et carboplatine (AUC₆) toutes les trois semaines associé à de l'ipilimumab (10 mg/kg) ou un placebo. Dans le bras concomitant, l'ipilimumab était administré en même temps que la chimiothérapie pour un total de quatre doses suivi par l'administration de deux doses de placebos. Dans le bras séquentiel, les patients recevaient deux doses de placebos suivies de quatre doses d'ipilimumab. Après six cycles, le placebo ou l'ipilimumab était administré toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie. L'étude montre une meilleure irPFS chez les patients recevant le schéma séquentiel avec ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule (hasard ratio [HR] : 0,72 ; p = 0,05). Par contre, l'administration en concomitant ne montre pas d'amélioration de l'irPFS. L'OS est améliorée dans le groupe séquentiel avec une OS médiane de 12,2 vs 8,3 mois dans le bras placebo, mais ce gain n'est pas statistiquement significatif (p = 0,104).

Dans le cancer de la prostate, une étude de phase III a évalué l'utilisation de l'ipilimumab après la radiothérapie chez les patients atteints au stade métastatique osseux, résistant à la castration et ayant progressé après docétaxel [129]. Après réalisation d'une radiothérapie osseuse (8 Gy en une fraction), cette étude a randomisé en double insu l'administration toutes les trois semaines d'ipilimumab (10 mg/kg) ou de placebo pour un total de quatre cures. Les patients non progresseurs pouvaient continuer à recevoir l'ipilimumab (10 mg/kg) ou le placebo en maintenance tous les trois mois jusqu'à progression, toxicité ou décès. L'objectif principal était la OS. Sept cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été randomisés, 399 ont reçu de l'ipilimumab et 400 le placebo. L'amélioration de l'OS dans cette étude n'est pas significative : médiane de 11,2 mois dans le bras ipilimumab (IC 95 % : [9,5–12,7]) vs dix mois (IC 95 % : [8,3–11]) dans le bras placebo avec un HR à 0,85 (0,72–1 ; p = 0,053).

1.2 Tremelimumab :

Dans le cancer du rein, une étude de phase I a évalué l'association du tremelimumab au sunitinib (inhibiteur du VEGF-R) chez les patients en phase métastatique [130]. Après au moins une première ligne thérapeutique, ces patients ont reçu du tremelimumab (6, 10 ou 15 mg/kg) en intraveineux (i.v.) toutes les 12 semaines avec du sunitinib per os (p.o.) [50 mg par jour pour quatre semaines suivies de deux semaines de repos, ou 37,5 mg/j en dose continue]. Le taux de réponse observé avec cette association a été de 43 % avec neuf réponses partielles sur 21 patients. Cependant, cet essai a été arrêté pour des raisons de tolérance. En effet, dans le bras sunitinib (50 mg) + tremelimumab (6 mg/kg), deux des cinq patients ont présenté une dose limitante toxique (DLT) dont une perforation diverticulaire fatale, entraînant la fermeture du bras avec sunitinib 50 mg. Chez les patients qui ont reçu le sunitinib en continu à 37,5 mg/j, un des sept patients qui recevaient sunitinib + tremelimumab à 10 mg/kg a présenté une mort subite et trois des six patients qui recevaient sunitinib + tremelimumab à 15 mg/kg ont présenté une DLT. Cette toxicité a été confirmée dans une cohorte d'extension de sept nouveaux patients traités par sunitinib (37,5 mg/j) + tremelimumab (10 mg/kg) avec à nouveau trois DLT à type d'insuffisances rénales rapidement évolutives.

Dans le mésothéliome non résécable, une étude de phase II a évalué le tremelimumab après une première ligne de traitement à base de platine [131]. Les patients ont reçu du tremelimumab à une dose de 15 mg/kg i.v. tous les trois mois jusqu'à progression ou toxicité. L'objectif principal était le taux de réponse objective selon les critères RECIST modifiés adaptés au mésothéliome malin. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. Cependant, il a été observé un taux de contrôle de la maladie de 31 %, une survie sans progression médiane de 6,2 mois (IC 95 % : [1,3–11,1]) et une médiane d'OS de 10,7 mois

(0,0–21,9). Sur les 29 patients traités, aucun patient n’a eu de réponse complète et deux patients seulement (7 %) ont présenté une réponse partielle durable (durées de 6 et 18 mois).

2. Les anticorps anti-PD-1 :

Les taux de réponse durable chez les patients atteints de plusieurs types de cancer indiquent que le blocage thérapeutique de la voie PD-1 est sans doute l'une des avancées les plus importantes dans l'histoire du traitement du cancer.

Comme décrit précédemment, la PD-1 régule négativement la phase effectrice des réponses des cellules T, qui se produit en périphérie. On a donc très tôt émis l'hypothèse que le blocage de cette interaction renforcerait l'activation préférentielle des lymphocytes T spécifiques au cancer en périphérie, ce qui entraînerait moins d'effets secondaires toxiques que ceux observés avec le blocage de CTLA-4 [125], [132].

Le blocage de PD1 par des anticorps monoclonaux permet d’inhiber la fixation des ligands PD-L1 et PD-L2 au niveau du récepteur PD1 exprimé par les lymphocytes T activés et ainsi permettre aux lymphocytes T activés spécifiques de la tumeur de tuer les cellules cancéreuses. Cette stratégie paraît particulièrement utile pour des tumeurs exprimant un taux élevé de PD-L1. Aussi, un autre avantage potentiel de cibler directement PD-1 est de pouvoir saturer de façon plus efficace les récepteurs PD-1 au niveau des lymphocytes T circulant dans le sang avant qu’ils migrent au site tumoral où ils nécessiteraient alors des concentrations d’anticorps plus élevées afin d’obtenir un bénéfice thérapeutique optimal (Figure 13).

Tableau II : Molécules actuellement en cours d'essais cliniques ciblant la voie PD1/PD-L1. [61]

Anti-PD1	Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558)	IgG4 humaine
	Pembrolizumab (MK3475)	IgG4 humanisée
	Pidilizumab (CT-011)	IgG1 humanisée
	AMP-224	Protéine de fusion recombinante
Anti-PD-L1	BMS-936559(MDX-1105)	IgG4 humaine
	MPDL3280A	IgG1 humaine
	MEDI4736	IgG1 humaine
	MSB0010718C	IgG1 humaine
Ig : immunoglobuline		

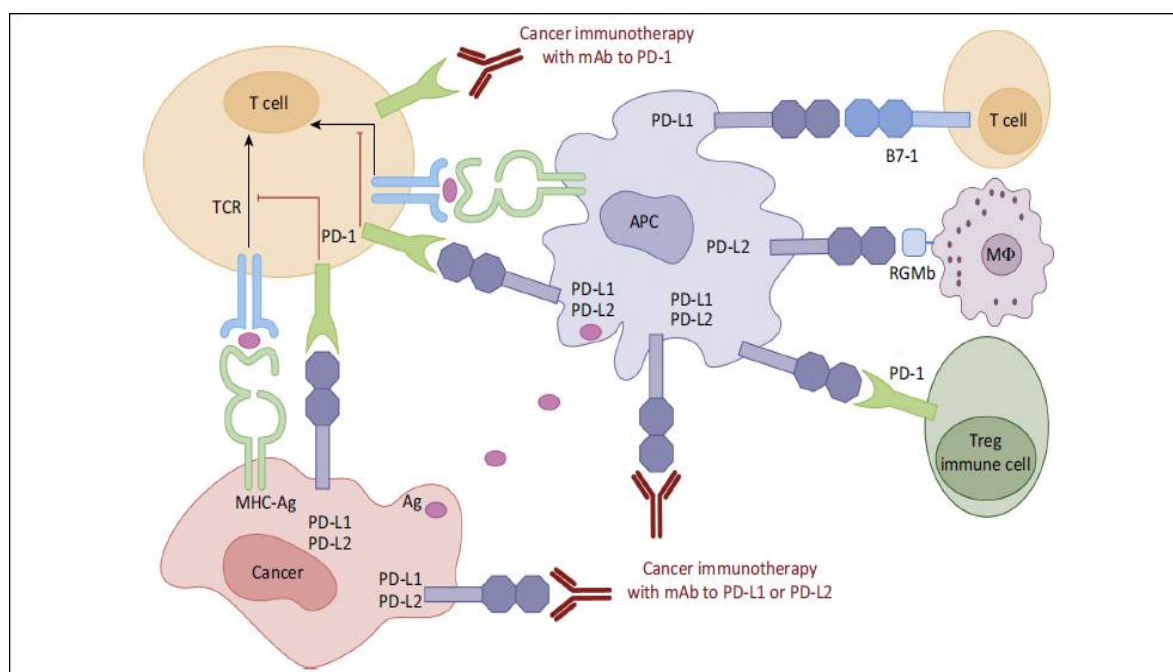


Figure 14: Immunothérapie du cancer humain avec des anticorps anti-récepteur de mort programmée 1 (PD-1) et anti-ligand de mort programmée 1 (PD-L1)/L2 [116].

Les cellules présentatrices de l'antigène (APC) prennent l'antigène (Ag) libéré par les cellules cancéreuses et le présentent aux cellules T. Les cellules cancéreuses peuvent également présenter de l'Ag aux cellules T activées dans le cadre du CMH. Sur les cellules T activées, les récepteurs PD-1 sont exprimés sur les cellules T et inhibent les réponses immunitaires par l'engagement des PD-L1 et PD-L2 sur les CPA et des PD-L1 sur les cellules cancéreuses. Par conséquent, Le blocage spécifique de la voie PD-1/PD-L1/PD-L2 par un anticorps monoclonal (mAb) peut renforcer l'immunité anti-tumorale. En plus de se lier à la PD-1, la PD-L1 et la PD-L2 se lient également au B7-1 et à la molécule de guidage répulsive B, respectivement. En plus des cellules T et des APC, la PD-1 et la PD-L1 peuvent être induites sur d'autres cellules immunitaires.

2.1 Nivolumab :

Le nivolumab (BMS-936558) est un anticorps IgG4 humanisé anti-PD-1 qui a montré des réponses objectives dans différents types tumoraux : mélanome, cancer du rein et cancer pulmonaire. Dans le cadre de la phase I, il a été administré par voie i.v. toutes les deux semaines et a été poursuivi jusqu'à deux ans ou jusqu'à progression, réponse complète, ou d'effet indésirable grave [132].

Dans l'étude de phase I chez 94 patients souffrant de mélanome avancé, 28 % ont présenté une réponse objective, et le suivi prolongé met en évidence des taux de survie de 62 % à un an et de 44 % à deux ans [133].

Hodi [19] a présenté à l'ASCO 2014 le suivi à long terme des 107 patients atteints de mélanomes traités par nivolumab dans cette phase I [134]. Toutes doses confondues, le taux de réponses objectives a été de 32 % (n = 34/107). Le meilleur taux de réponse a été observé à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines avec un taux de 41 % (n = 7/17), dose qui a été retenue pour l'utilisation du nivolumab. L'OS est de 48 % à deux ans et de 41 % à trois ans, avec une OS médiane toutes doses confondues de 17,3 et 20,3 mois à la dose de 3 mg/kg.

Une étude de phase III randomisée en double insu comparant le nivolumab à la dacarbazine en première ligne métastatique chez 418 mélanomes non BRAF mutés a montré une amélioration de l'OS et de la PFS [135]. À un an, l'OS était de 72,9 % dans le groupe nivolumab vs 42,1 % dans le groupe dacarbazine (HR : 0,42 ; p < 0,001). La PFS médiane observée était de 5,1 vs 2,2 mois et le taux de réponse de 40 vs 13,9 %.

Dans le cancer du rein, une étude de phase II a évalué le nivolumab en phase métastatique préalablement chez des patients traités par antiangiogéniques [136]. Les 168 patients de cette étude ont été randomisés pour recevoir le nivolumab à la dose de 0,3 (n = 60), 2 (n = 54), et 10 mg/kg (n = 54). La PFS variait de 2,7 à 4,2 mois (pas de différence significative).

Le taux de réponse était similaire autour de 20 % et l'OS était de 18,2, 25,5 et 24,7 mois respectivement. Les réponses observées étaient pour la plupart durables : 40 % des 35 répondeurs étaient toujours en réponse à deux ans.

Dans les CBNPC lourdement prétraités, Brahmer a rapporté à l'ASCO 2014 les résultats à jour de la phase I du nivolumab chez 129 CBNPC avancés [137]. Les patients avaient reçu le nivolumab à la dose de 1 mg/kg (n = 33), 3

mg/kg (n=37) et 10 mg/kg (n = 59) administré toutes les deux semaines. Les patients étaient pour la plupart lourdement prétraités : 54 % avaient reçu au moins trois lignes thérapeutiques antérieures. Le taux de réponses était de 17 % (22/129) avec une durée médiane de réponse de 17 mois.

Des réponses ont été observées dans tous les sous-groupes : inférieures à trois lignes thérapeutiques antérieures et supérieures ou égales à trois lignes, avec ou sans mutations EGFR ou KRAS. L'OS à un et deux ans était respectivement de 42 et 24 %, similaire pour les CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes (10 et 24 % pour les CBNP CE, 43 et 23 % pour les CBNPC NE). À la dose de 3 mg/kg qui est actuellement explorée en phase III, le taux de réponse était de 24,3 % (n = 9/37) avec une survie à un et à deux ans de 56 et 45 %.

Gettinger a présenté (ASCO 2014) les résultats d'une étude de phase I utilisant le nivolumab en première ligne chez 20 CBNPC avancés [138]. Le taux de réponses était de 30 % (n = 6/20), dont deux réponses complètes. La durée médiane de réponses n'a pas été atteinte (23,7 à 71,4 semaines).

La survie à un an était de 75 % et la survie sans progression était de 36,1 semaines.

2.2 Pembrolizumab :

Le pembrolizumab (Keytruda®, MK3475, lambrolizumab) est un anticorps monoclonal IgG4 dirigé contre le PD-1. La FDA a approuvé en septembre 2014 le pembrolizumab pour le traitement des mélanomes avancés ou non résécables, en progression après un traitement par ipilimumab et par inhibiteur de BRAF si la tumeur est porteuse d'une mutation BRAF V600.

Ribas a présenté à l'ASCO 2014 les résultats en phase I du pembrolizumab chez les 411 patients de la cohorte d'extension atteints de mélanome avancé (de l'étude KEYNOTE-001) [139]. Sur les 411 patients, 190 n'avaient jamais reçu d'ipilimumab (IPI-naïfs) et 221 en avaient reçu préalablement (IPI-traités). Le taux de réponses objectives selon RECIST v1.1 était de 34 % (n = 124/365). Le taux de réponses était équivalent chez les patients traités à 2 ou 10 mg/kg toutes les trois semaines mais était moindre chez les patients qui avaient progressé sous ipilimumab (ORR = 28 %) par rapport aux patients IPI-naïfs (ORR = 40 %). Le taux d'OS à un an était de 69 %.

Garon et al. ont présenté à l'ASCO 2014 les résultats d'une étude de phase I du pembrolizumab où 217 patients souffrant de CBNPC avancés étaient traités à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines (n = 98) ou 10 mg/kg toutes les trois semaines (n = 119) [140]. Cette étude comportait plusieurs cohortes de patients : une cohorte randomisée de patients PD-L1 positifs, ayant au moins reçu une ligne antérieure à base d'un doublet de platine, randomisés entre 10 mg/kg toutes les deux semaines (n = 58) et 10 mg/kg toutes les trois semaines (n = 86) ; une cohorte non randomisée de 33 patients PD-L1 positifs ayant au moins reçu deux lignes antérieurement, traités à la dose de 10 mg/kg toutes les trois semaines ; et une cohorte non randomisée de 40 patients PD-L1 négatifs ayant reçu préalablement au moins deux lignes, traités à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines. Sur les 194 patients évaluable, le taux de réponses observé était de 20 %, 23 % pour les patients PDL1 positifs (n = 159 patients évaluable), 9 % chez les patients PD-L1 négatifs (n = 35 évaluable). À 10 mg/kg par deux semaines (n = 53), le taux de réponses était de 26 contre 21 % à la dose de 10 mg/kg par trois semaines (n = 106). Le taux de réponses chez les

patients fumeurs était de 40 % (n = 129 patients évaluable) et de 8 % chez les non-fumeurs (n = 60 patients évaluable). La durée médiane des réponses était de 31 semaines pour les tumeurs PD-L1 positives (de 0+ à 37+ semaines) et n'était pas atteinte pour les tumeurs PD-L1 négatives (de 9+ à 22+ semaines).

Rivzi et al. à l'ASCO 2014 ont étudié l'utilisation du pembrolizumab en première ligne dans les CBNPC avancés ou métastatiques exprimant le PD-L1, non EGFR mutés ou

ALK transloqués [141]. Sur les 73 patients évaluable pour le statut PD-L1, 78 % (n = 57) étaient PD-L1 positifs. Les patients étaient randomisés pour recevoir le pembrolizumab soit à la dose de 10 mg/kg par trois semaines, soit à la dose de 10 mg/kg par deux semaines. Les 11 premiers patients étaient randomisés entre 2 et 10 mg/kg toutes les trois semaines. Les taux de réponses dans les cohortes 2 mg/kg par trois semaines (n = 6), 10 mg/kg par trois semaines (n = 20), 10 mg/kg par deux semaines (n = 16) étaient respectivement de 33, 20 et 31 %. La survie sans progression était de 27 semaines.

À l'occasion du San Antonio SABCS 2014, Nanda a présenté les résultats préliminaires d'une phase Ib du pembrolizumab (10 mg/kg par deux semaines) chez 32 patientes souffrant de cancer du sein triple-négatif métastatique PD-L1 positifs [142]. La plupart avaient reçu au moins trois lignes thérapeutiques antérieures. Chez les 27 patientes évaluable, le taux de réponse a été de 18,5 % (n = 5/27), dont une réponse complète. La durée de médiane de réponse n'avait pas été atteinte et allait de 15 à 40 mois.

2.3 Autres anti-PD1 :

- Le pidilizumab (CT-011) est un anticorps monoclonal IgG1 ciblant PD1 qui a initialement été développé dans les hémopathies malignes avec des réponses dans les lymphomes folliculaires et les leucémies aiguës myéloblastiques et est maintenant évalué dans des tumeurs solides [143]–[145]. Les résultats d'une phase II randomisée présentés par Atkins à l'ASCO 2014, dans le mélanome avancé, sont plutôt décevants avec seulement un taux de réponse de 6 % (n = 5/85) [146].
- L'AMP-224 est une protéine de fusion recombinante qui bloque l'interaction entre PD1 et son ligand PD-L1 ; l'essai de phase I est en cours.

3. Les anticorps anti-PD-L1 :

Une autre approche pour cibler la voie inhibitrice de la PD-1 consiste à utiliser des anticorps dirigés contre PD-L1. BMS-936559, Avelumab, MEDIA4736, et Atezolizumab sont les anticorps anti-PD-L1 actuellement en cours d'étude pour différent types de tumeurs dont le mélanome, myélome multiple, leucémie, lymphome, glioblastome ainsi que les cancers de l'estomac, des cellules rénales, de la vessie, colorectal, hépatocellulaire, cutané, du sein et CBNPC,(CRC), cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC), carcinome des cellules rénales (RCC), cancer des cellules squameuses de la tête et du cou (HNSCC). Ils suppriment les cellules T et augmentent la production des cellules T régulatrices, réduisant ainsi l'auto-immunité et améliorant la tolérance de certains de ces ligands favorisent la cytotoxicité dépendante du complément [147].

3.1 BMS-936559 :

BMS-936559 est un IgG4 mAB spécifique à la PD-L1, entièrement humain et de haute affinité, qui inhibe l'interaction de la PD-L1 avec la PD-1 ou CD80 [148]. Les anticorps IgG4 activent mal l'ADCC, et, de plus, sa mutation Fc S228P stabilisante empêche l'échange de Fab et affaiblit encore l'ADCC [149]. Dans un essai de phase I, 13 % des patients atteints de CPNPC ont obtenu une réponse partielle et 12 % ont eu une maladie stable. Des effets indésirables liés au médicament ont été observés chez 39 % des patients et comprenaient des éruptions cutanées, une hypothyroïdie, une hépatite et un cas de sarcoïdose, d'endophtalmie, de diabète mellitus et de myasthénie grave. Le BMS-936559 a été abandonné [150].

3.2 Avelumab :

L'Avelumab/MSB0010718C est une IgG1 anti-PD-L1mAB entièrement humaine qui peut lyser une série de cellules tumorales humaines PD-L1-positives en présence de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC), ou de cellules effectrices NK [151], [152].

L'approbation rapide de l'avelumab était basée sur l'examen réglementaire accéléré établi par le Centre d'excellence en oncologie de la FDA, un programme créé pour examiner plus rapidement les agents prometteurs pour les patients ayant des options de traitement limitées [153], [154].

Le carcinome des cellules de Merkel (MCC) est un bénéficiaire évident de cette approche innovante dans le développement de médicaments car il n'existait pas de traitements approuvés par la FDA pour le MCC avant l'approbation de l'avelumab en mars 2017 et la maladie métastatique est associée à un pronostic

sombre. Sur la base des données préliminaires encourageantes de l'essai de phase II JAVELIN Merkel 200 (n= 88), l'avelumab a reçu le statut de médicament orphelin, ainsi qu'un traitement révolutionnaire et une désignation accélérée pour le MCC en 2015 [155].

L'Avelumab est également indiqué dans le cadre d'un traitement réfractaire au platine pour les patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé/métastatique après avoir reçu une autorisation accélérée en mai 2017. Cette indication est soutenue par des taux de réponse prometteurs observés dans une cohorte de phase Ib d'expansion de la dose de patients atteints de CU recrutés dans l'étude JAVELIN Solid Tumor [156].

3.3 MEDIA4736 :

Durvalumab (MEDIA4736) est une IgG1 mAB humaine ayant une grande affinité et spécificité pour la PD-L1, qui a également été conçue pour empêcher l'ADCC [157].

Le durvalumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2017 pour le traitement du cancer de l'urothélium localement avancé ou métastatique ainsi que du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III non résécable. Ce médicament est devenu un atout supplémentaire en immunothérapie, au même titre que d'autres agents qui ciblent le ligand de la mort cellulaire programmée 1 (PDL-1), tels que l'atézolizumab et l'avelumab, ainsi que les agents ciblant la mort cellulaire programmée 1 (PD-1), tels que le nivolumab, le pembrolizumab et le cemiplimab [158].

En mai 2017, la FDA a approuvé le durvalumab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé lors ou à la suite d'un traitement par chimiothérapie contenant du platine, soit dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant [159]. Cette approbation était basée sur une analyse de groupe d'un essai clinique multicentrique de phase I/II sur des tumeurs solides (étude 1108 ; NCT01693562) [160]. Les résultats actualisés de cette analyse de groupe ont été publiés par Powles et ses collègues [161]. La FDA a également approuvé l'utilisation du durvalumab comme traitement de maintien principal pour les patients souffrant d'un CPNPC localement avancé après une chimioradiothérapie. Cette approbation est basée sur l'étude PACIFIC, un essai clinique de phase III qui a évalué le rôle du durvalumab par rapport au placebo pour le traitement de consolidation chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé et non résécable. Le groupe d'étude a d'abord présenté une analyse intermédiaire des données de survie sans progression [162], puis a publié les données de survie globale sur deux ans [163].

3.4 Atezolizumab :

L'atézolizumab cible sélectivement la PD-L1 pour prévenir l'interaction avec les récepteurs PD-1 et B7-1 (une protéine de surface cellulaire costimulatrice), inversant la suppression des lymphocytes T. L'atézolizumab en monothérapie est autorisé pour le traitement du carcinome urothélial métastatique et du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)[164]. Il a également été démontré que l'atézolizumab a un bon profil de sécurité et une bonne activité clinique chez les patients atteints d'autres tumeurs solides, 12 y compris le cancer du sein triple négatif [165].

Le 18 mai 2016, la FDA a approuvé l'utilisation de l'Atézolizumab pour traiter les patients atteints d'un carcinome urothélial avancé ou métastatique dans lequel leur maladie s'aggrave pendant ou après l'utilisation d'une chimiothérapie contenant du platine. L'Atézolizumab a été approuvé sur la base d'un essai multicentrique à bras unique qui a porté sur 310 patients. Il a été constaté que l'Atézolizumab présentait une bonne activité en tant qu'inhibiteur des points de contrôle immunitaire. Il a été noté que plus l'expression de la PD-L1 augmente, plus la réponse augmente [166]

Le 18 octobre 2016, la FDA a approuvé l'utilisation de l'Atézolizumab pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique dans lequel leur maladie s'aggrave pendant ou après une chimiothérapie contenant du platine. L'approbation de l'Atézolizumab s'est appuyé sur deux essais cliniques internationaux, randomisés et ouverts, qui ont porté sur 1137 patients atteints de CPNPC. Ces études ont montré l'efficacité et la sécurité de l'atézolizumab chez ces patients. L'atézolizumab a montré une amélioration du taux de survie de 4,2 et 2,9 mois par rapport au docétaxel dans les deux essais cliniques. Les patients qui ont un récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR) et une tumeur de lymphome kinase anaplasique (ALKT) peuvent commencer un traitement à l'Atézolizumab en cas d'échec des thérapies appropriées [167].

4. Toxicité des inhibiteurs de checkpoint (ICIs) :

Contrairement aux toxicités classiques des chimiothérapies ou des thérapies ciblées, les immunothérapies entraînent de nouvelles toxicités immuno-médiées, vu leur nouveau mode d'action, qui nécessitent un suivi attentif. les IRAEs (pour immune-related adverse events) touchent 30 à 90 % des patients traités selon le

protocole et la molécule utilisé [168]–[170]. Les LT auto-réactifs peuvent être en effet aussi réactivés. Ces manifestations auto-immunes et inflammatoires, non connues jusqu’alors avec les traitements plus classiques, sont polymorphes, avec un tropisme d’organe imprévisible pour un patient donné, quelques fois sévères, de chronologie variable, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient malgré une symptomatologie initiale parfois fruste et banale [171],[172]. Les premières recommandations de prise en charge des IRAEs se sont faites par analogie avec les maladies auto-immunes primitives [173], [174]. Cependant des travaux récents suggèrent une physiopathologie distincte nécessitant donc un traitement adapté. Initialement évalué dans le mélanome, puis les carcinomes pulmo-naires, le champ de prescription des ICIs ne cesse de s’élargir et de nouvelles stratégies sont également évaluées (nouvelles molécules, combinaison de plusieurs ICIs ou avec d’autres molécules, traitement adjuvant. . .) [175] laissant présager une augmentation de l’incidence des IRAEs dans les années à venir ainsi que l’apparition de nouvelles manifestations.

4.1 Physiopathologie des toxicités immunologiques :

Les premières descriptions d’IRAEs ont conduit à observer des maladies auto-immunes et inflammatoires très proches des maladies primitives conduisant les sociétés savantes oncologiques à rédiger des recommandations se basant sur les algorithmes de prise en charge de ces pathologies (par exemple, traitement des colites inflammatoires induites par les ICI selon les recommandations de prise en charge de la maladie de Crohn). Cependant, plusieurs travaux ont suggéré qu’il s’agirait d’entités bien distinctes, notamment sur le plan histologique et donc potentiellement liées à une autre physiopathologie [172]. Les mécanismes supposés comme étant impliqués dans la survenue des IRAEs sont :

- Une activité accrue de l'activité T cytotoxique contre des antigènes présents à la fois à la surface des cellules tumorales et du tissu sain (atteinte myocardique, vitiligo) ;
- L'augmentation du taux d'anticorps préexistants (atteinte thyroïdienne) ou des cytokines pro-inflammatoires (atteinte digestive) ;
- Une inflammation induite par une activation excessive du complément secondaire à la liaison entre l'ICI et l'immune checkpoint exprimé par le tissu sain (liaison anti-CTLA-4/CTLA-4 dans l'atteinte hypophysaire). 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.

4.2 Facteurs prédictifs de toxicité immunologique :

L'identification de marqueurs biologiques prédictifs d'IRAES est un des défis actuels. Le principal facteur de risque clinique est la présence d'une maladie auto-immune ou inflammatoire préexistante (cf infra). Par ailleurs, l'utilisation en combinaison d'anticorps anti-CTLA4 et anti-PD-1 est un facteur de risque accrue d'IRAE sévère,[176]–[178]. Plusieurs travaux ont suggéré l'existence de biomarqueurs prédictifs de toxicité [179]. Certains d'entre eux 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 [180]. 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 [181], ainsi que des

mutations présentes dans les cellules tumorales. Enfin, l'environnement cytokinique pourrait également être prédictif d'IRAEs [182]. Ces différents marqueurs doivent encore être validés pour être utilisés en pratique.

4.3 Les principales toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint : (Tableau 3)

4.3.1 Réactions lors de la perfusion :

Un syndrome pseudo-grippal associant pic fébrile et frissons peut être observé durant la perfusion. Il s'explique par un relargage de cytokines accompagné d'une activation non spécifique de la réponse immunologique. Les autres réactions durant la perfusion sont rares [183].

4.3.2 Asthénie :

L'asthénie est une complication fréquente, généralement peu intense, rapportée par 15–28 % des patients traités par ipilimumab. Elle semble plus fréquente sous anti-PD1 (30–35 %). Généralement modérée, elle ne s'intègre pas à un syndrome pseudo-grippal mais reste isolée. Son mécanisme est inconnu et son apparition indépendante de la dose. Elle doit faire éliminer une atteinte auto-immune thyroïdienne, hypophysaire ou surrénalienne induite par les anti-CTLA-4 ou les anti-PD1 [184].

Tableau III : Effets indésirables liés à l'immunité observés sous inhibiteurs des checkpoints immunitaires [61]

Type d'effets indésirables	Effets indésirables
Cutané	Rash, prurit, psoriasis, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson
Digestif	Diarrhée, douleur abdominale, iléus, entérocolite, perforation digestive, péritonite, pancréatite
Endocrinien	Insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper ou hypothyroïdie, diabète auto-immun
Général	Fatigue, céphalées, syndrome grippal, hypotension
Hématologique	Anémie hémolytique, thrombopénie, auto-immune, pancytopénie
Hépatique	Élévation des transaminases ou de la bilirubine
Musculoarticulaire	Arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélisque
Neurologique	Neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie, méningite, encéphalite
Ophtalmologique	Blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite
Rénale	Néphrite
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle
Vasculaire et cardiologique	Angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vascularite

4.3.3 Toxicité cutanéomuqueuse :

Les toxicités dermatologiques constituent les IRAE les plus fréquents, concernant plus d'un tiers des patients traités [185]. Leur profil est grossièrement similaire quelle que soit la molécule mais elles sont plus fréquentes avec les anticorps anti-CTLA-4 (environ 45-60 % vs 40 % pour les anti-PD-1/L1). Les manifestations dermatologiques sont souvent les premières à apparaître sous ICIs (en moyenne dans les 6 premières semaines), sans effet dose démontré. L'utilisation de ces molécules en combinaison (anti-CTLA-4/PD-1) est associée à des IRAEs cutanés à la fois plus fréquents (plus de 2/3 des patients), plus sévères, plus chroniques et plus précoces.

Un exanthème maculo-papuleux (avec prurit), non spécifique, représente le principal IRAE cutané (15 % et 24 % des cas avec les anti-PD-1 et les anti-CTLA-4, respectivement), rarement sévère (< 3 % de lésion de grade 3). Il se développe principalement sur le tronc puis les membres et épargne classiquement la face. La survenue d'une éruption lichénoïde cutanée est également fréquente.

On peut également observer d'autres manifestations immuno-toxiques : vitiligo (quasi-exclusivement dans le mélanome et associé à une meilleure survie [186], psoriasis (de novo ou surtout exacerbation, avec possible atteinte articulaire), granulomes sarcoïdiques, pemphigoïde bulleuse (surtout avec les anti-PD-1/L-1, avec positivité des anticorps anti-BP180), dermatomyosite, syndrome de Sjögren, lésions de vascularites nécrotiques [187], maladie de Grover. . Enfin, des formes d'emblée graves peuvent exceptionnellement survenir (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell). L'incidence des atteintes de la muqueuse buccale est clairement sous-estimée. Il s'agit avant tout

de réactions lichénoïdes et de xérostomie induite. Les IRAEs de grades 1-2 peuvent être pris en charge par traitement symptomatique (dermocorticoïdes, émoullissants et traitement anti-prurigineux en privilégiant les antihistaminiques sédatifs). La classification NCI CTCae ne permet toutefois qu'une évaluation approximative de la toxicité dermatologique et tout patient présentant une manifestation sévère, atypique ou persistante nécessite un avis spécialisé, au mieux avec biopsie cutanée. L'intérêt d'une corticothérapie systémique dans ce contexte reste assez limité et doit être discuté de façon pluridisciplinaire et après un diagnostic dermatologique établi. Des traitements plus spécifiques sont parfois nécessaires, en fonction de la dermatose induite : photothérapie, anti-TNF alpha, apremilast, rétinoïdes...

4.3.4 Toxicité digestive :

L'atteinte du tractus digestif (préférentiellement le côlon), représente le deuxième irAEs en fréquence après les atteintes cutanées avec une incidence de 27 à 43 % pour les anticorps anti-CTLA-4 [126], [175], [188]–[190], de 6 à 20 % pour les anticorps anti-PD-1/PD-L1 selon les séries [191]–[193] et jusqu'à 56 % lors de traitements combinés [192].

Les colites liées aux ICIs peuvent se manifester par des diarrhées simples, quelques fois glairo-[192]sanglantes pouvant être associées à des douleurs abdominales. On considère la toxicité comme sévère (grade 3) lorsque le patient décrit une diarrhée avec au moins 7 selles par jour et/ou la présence d'une douleur importante, de fièvre ou de signe d'irritation péritonéale. D'autres atteintes du tractus digestif comme des aphtes buccaux, des gastrites ulcérées ou des atteintes de l'intestin grêle ont également été décrites. La survenue de manifestations digestives est plus fréquente sous anti-CTLA-4 (observée chez

plus d'un tiers des patients traités) que sous anti-PD-1/L1. Les diarrhées de grade 3-4 surviennent chez 10 % des patients revenant des anticorps anti-CTLA-4 vs. Moins de 5 % sous anti-PD-1/L1. Il existe un effet dose avec l'ipilimumab non retrouvé avec les autres inhibiteurs. Comme dans les toxicités cutanées, l'utilisation de combinaison anti-CTLA-4/anti-PD-1(mélanome) augmente le risque de survenue et de sévérité de la toxicité digestive. Certains travaux soulignent le rôle prédictif de la composition du microbiote dans la survenue des IRAEs digestifs [194].

Lorsque qu'une colite induite par l'immunothérapie est suspectée, la démarche diagnostique consiste tout d'abord à éliminer une pathologie infectieuse (analyse bactériologique et virologique des selles sans oublier l'infection à *Clostridium difficile* et la PCRCMV dans le sang), à confirmer l'origine inflammatoire (calprotectine fécale, réalisation d'endoscopies hautes et basses avec biopsies systématiques) et d'apprécier la sévérité (scanner abdomino-pelvien). Les constatations endoscopiques et histologiques soulignent certaines caractéristiques communes avec les maladies inflammatoires du tube digestif comme la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn (érythème muqueux, ulcérations, infiltration lymphocytaire T et neutrophilique, abcès cryptiques, granulome. . .) [195].

Le traitement des formes peu sévères (grade 1-2) est basé sur une corticothérapie à action intestinale (budénoside) ou une corticothérapie systémique d'intensité modérée (0,5 mg/kg prednisone), alors que les manifestations de grades 3-4 ou celles de grade 2 ne répondant pas au traitement, requièrent une corticothérapie systémique à forte dose (1 mg/kg prednisone et/ou bolus de méthylprednisolone) [196]. En cas résistantes précoce

à la cortisone, il est recommandé de recourir à un traitement par anticorps anti-TNF alpha. L'infliximab sera utilisé à la posologie de 5–10 mg/kg en une ou deux perfusions selon la réponse. Le vedolizumab (inhibiteur de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$) pourrait être une alternative à l'infliximab [197] mais son délai d'action est plus long. Des tentatives de transplantation fécale ont été effectuées [198]. La survenue d'un IRAE digestif sévère impose l'arrêt de l'ICI et doit faire discuter la possibilité de sa reprise ultérieure aux vues du risque de récurrence.

4.3.5 Toxicité hépatique :

La survenue d'un IRAE hépatique est rare (5–10 % sous anti-CTLA-4, moins de 5 % sous anti-PD-1, fréquence majorée en cas de combinaison) et doit être suspectée devant l'apparition d'une hépatite cytolytique et/ou cholestatique isolée [199]. Cette toxicité est le plus souvent asymptomatique mais des cas d'hépatite fulminante ont été décrits. Il n'existe une relation effet dose que pour l'ipilimumab. Le délai de survenue habituel est de 6-12 semaines après l'initiation du traitement mais des cas d'hépatites tardives (> un an) sont décrits. On considère une hépatite comme sévère (grade 3) si le taux d'ASAT/ALAT est supérieur à cinq fois la normale et/ou si le taux de bilirubine totale est supérieur à trois fois la normale. Une hépatite granulomateuse a également été rapportée. Il semble exister quelques différences histologiques entre les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1. Des cas plus rares de cholangites sclérosantes avec lésions biliaires en cholangio-IRM ont également été décrites. La prise en charge thérapeutique est sensiblement la même que celle de l'hépatite auto-immune, reposant sur la corticothérapie (orale ou intraveineuse) puis en cas d'inefficacité ou de cortico-dépendance sur l'ajout de MMF (mycophénolate mofetil) ou d'inhibiteurs demTor. L'ICI doit être arrêté et sa reprise ultérieure discutée de manière collégiale aux vues du risque de récurrence.

4.3.6 Toxicité endocrinienne :

Dans les études évaluant l'efficacité des immunothérapies, les effets secondaires endocriniens sont décrits chez 5–10 % des patients traités par immunothérapie [200], [201]. Cependant dans les études plus récentes, les dysthyroïdies peuvent toucher jusqu'à un patient sur deux [202]. Elles sont plus fréquentes avec les anti-PD-1 et la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4. Effet secondaire thyroïdien le plus fréquent, une thyroïdite peut débuter par une phase de thyrotoxicose, souvent asymptomatique, suivie par une hypothyroïdie. La phase de thyrotoxicose peut nécessiter la prescription de bêtabloquant alors qu'une hormonothérapie par lévothyroxine est souvent nécessaire en phase d'hypothyroïdie. Une maladie de Basedow est rare. La survenue d'une orbitopathie sévère peut nécessiter une corticothérapie mais ce traitement n'a que très rarement sa place dans la prise en charge des dysthyroïdies. L'immunothérapie ne doit pas être arrêtée et la substitution par lévothyroxine devra être poursuivie tout au long du traitement.

Les hypophysites surviennent essentiellement avec l'ipilimumab (4–20 % vs < 1 % avec les autres molécules), après un délai moyen de 2–3 mois. La présentation clinique associe une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète à un syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, altérations du champ visuel). Il est parfois difficile de l'évoquer devant le caractère aspécifique des manifestations (fatigue, nausées, perte de poids, constipation. . .). Les symptômes les plus fréquents sont à rattacher à l'hypothyroïdie centrale. Il faut être particulièrement vigilant aux signes devant faire évoquer une insuffisance corticotrope aiguë (asthénie, somnolence, troubles digestifs, hypotension. . .) en présence d'une hyponatrémie. Le diagnostic est confirmé par le bilan hormonal

(cortisol, ACTH, T4l, T3l, TSH, gonadotrophine set stéroïdes sexuels). L'IRM peut mettre en évidence un syndrome tumoral hypophysaire le plus souvent transitoire, et son absence n'élimine pas le diagnostic. Un traitement substitutif est envisagé selon l'insuffisance antéhypophysaire avec toutefois un risque de non réversibilité, notamment pour l'insuffisance corticotrope. En cas de suspicion d'insuffisance corticotrope aiguë, le traitement substitutif doit être débuté en urgence, sans attendre les résultats du bilan hormonal (100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous cutanée, puis instaurer une perfusion continue sur 24 heures de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone). Une corticothérapie n'est justifiée qu'en cas de symptomatologie liée à un syndrome tumoral hypophysaire : troubles visuels, céphalées d'intensité majeure. Elle n'a pas de rôle sur le devenir des déficits hypophysaires. La survenue d'une hypophysite ne contre indique pas la poursuite de l'immunothérapie qui pourra être momentanément suspendue à la phase aiguë. Il est à noter que quelques cas d'insuffisance surrénalienne aiguë périphérique ont été décrits.

Bien qu'il soit rare (< 1 %, surtout avec les anti-PD-1/L1 ou combinaison), le diagnostic de diabète sucré doit être évoqué devant un syndrome polyuro-polydipsique d'apparition brutale, associé à des signes d'acidocétose (amaigrissement, troubles digestifs) et doit être confirmé en urgence par le bilan biologique. 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.

4.3.7 Toxicité rhumatologique :

L'incidence des manifestations rhumatismales sous ICI est d'environ 5-10 % [203]. Les rhumatismes inflammatoires comportent des poussées de maladies auto-immunes ou inflammatoires préexistantes (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique. . .) mais surtout des polyarthrites séronégatives et des pseudo-polyarthrites rhizoméliques [204], [205]. De nombreuses pathologies sont décrites : connectivites (lupus érythémateux [206], syndrome de Sjögren. . .), myosites inflammatoires (cf infra), vascularites (gros ou petits vaisseaux), sarcoïdose [207]. . . La présence d'une myosite impose la recherche d'une myocardite associée. La recherche d'auto-anticorps est généralement négative. La prise en charge thérapeutique est assez similaire aux maladies auto-immunes classiques, avec quelques fois la nécessité de recourir à un immunosuppresseur, en particulier le méthotrexate, utile à visée d'épargne cortisonique (ou de l'hydroxychloroquine [208]). L'ICI est le plus souvent poursuivi après une suspension transitoire [209].

4.3.8 Toxicité pulmonaire :

L'incidence globale des pneumopathies interstitielles (PID) sous ICIs est de 3 % tout grade confondu (surtout dans le carcinome bronchique non à petites cellules et d'un peu moins de 1 % pour les toxicités sévères) [210], [211]. Elle est doublée en cas d'utilisation de combinaison (anti-CTLA-4, anti-PD-1/L1) et pourrait être moins importante avec les anti-PD-L1 qu'avec les anti-PD1. Les signes d'appel cliniques associent toux sèche, dyspnée et fins crépitants. Les images scannographiques les plus fréquemment rencontrées sont le verre dépoli et les condensations alvéolaires donnant des tableaux de pneumopathie organisée, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie

d'hypersensibilité [212]. La démarche diagnostique consiste dans un premier temps à éliminer une origine infectieuse (*Pneumocystis jirovecii*, virus respiratoires, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* et *Mycoplasma pneumoniae*), cardiaque ou une embolie pulmonaire, à réaliser une imagerie thoracique (scanner sans et avec injection de produit de contraste) puis à effectuer si possible une endoscopie bronchique (avec lavage bronchio-alvéolaire). La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires est également recommandée. Alors qu'une simple surveillance peut s'envisager pour les IRAEs de grade 1 asymptomatiques, un recours à une corticothérapie systémique est nécessaire dans les autres cas, la dose pouvant être majorée selon la sévérité (recours à des bolus intraveineux possible). La cortico-résistance est rare mais peut nécessiter un recours à d'autres immunosuppresseurs. Peut également se discuter un traitement antibiotique probabiliste au début de la prise en charge, le temps de récupérer les résultats des analyses microbiologiques, couvrant si possible la pneumocystose (cotrimoxazole). On notera également que des cas de granulome de type sarcoïdose ont été rapportés sous ICI [213]. La survenue d'un IRAE pulmonaire quel que soit le grade doit faire discuter l'arrêt de l'ICI. Le traitement sera suspendu de manière systématique pour les toxicités sévères (symptômes interférant avec la vie quotidienne et/ou oxygéné-réquant) et ne sera en général pas repris par la suite.

4.3.9 Toxicité rénale :

La toxicité rénale des ICI a été décrite dès l'utilisation de ces molécules [214], [215]. Bien que supposée peu fréquente (2 à 4 % des patients), cette toxicité est probablement sous-diagnostiquée, et vouée à augmenter compte-tenu de l'utilisation croissante des combinaisons (exemple : incidence sous

ipilimumab seul 1,4 %, nivolumab seul 1,7 %, mais en combinaison 4,9 %) [216]. Même si elle est peu fréquente, la survenue d'une toxicité rénale impacte sur la survie globale et les choix thérapeutiques (qualité de vie).

De plus, la prévalence de la maladie rénale chronique chez les patients en oncologie augmente et nécessite une meilleure connaissance du profil de tolérance pour un traitement optimal chez ces patients. Les toxicités rénales regroupent un grand nombre de manifestations, allant de troubles hydro-électrolytiques isolés (hyponatrémie, hypokaliémie, acidose tubulaire, $\pm$ distale) à une insuffisance rénale aiguë requérant la dialyse (0,6 % cas). La néphrite interstitielle aiguë parfois granulomateuse, est la présentation rénale la plus fréquente (88 % des cas), bien que d'autres profils aient été rapportés (vascularite pauci-immune, glomérulonéphrite extra-membraneuse, à dépôts de C3, IgA, amylose AA, néphrite lupus-like, atteintes secondaires à une rhabdomyolyse, maladie à lésions glomérulaires minimes, micro-angiopathie thrombotique). La néphrite interstitielle aiguë a été rapportée suite à l'utilisation de nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab et plus récemment l'atezolizumab. Le délai de survenue est plus tardif avec les anti-PD1 (3–10 mois) qu'avec les anti-CTLA-4 (2–3 mois). Cependant des cas tardifs (au-delà d'un an) ont été rapportés après exposition au nivolumab. Souvent, la toxicité rénale est précédée d'une autre toxicité (endocrinienne, hépatique). La biopsie rénale est discutée en cas de déclin rapide de la fonction rénale, à visée diagnostique pour ne pas méconnaître une néphropathie sous-jacente, mais aussi à visée pronostique pour guider les choix thérapeutiques ultérieurs. Elle met en évidence un infiltrat lymphocytaire T [217]. Quelle que soit l'atteinte histologique, la prise en charge repose sur l'arrêt de l'ICI et la prescription de corticostéroïdes. L'utilisation

simultanée d'inhibiteurs de la pompe à protons, par ailleurs pourvoyeurs de néphrite interstitielle aiguë, n'est pas recommandée. Si nécessaire, la reprise d'une immunothérapie impose une surveillance étroite de la fonction rénale.

4.3.10 Toxicité neurologique :

Les toxicités neurologiques sont rares (< 5 % des patients) mais sont potentiellement graves [218]. La myosite est le principal IRAE neurologique décrit et semble plus fréquente avec les anti-PD1/L1 qu'avec les anti-CTLA-4. La présentation peut être modérée et se résumer à des myalgies comme elle peut être plus sévère avec un déficit musculaire des ceintures, une atteinte axiale et/ou oculomotrice. Elle peut se compliquer d'une atteinte diaphragmatique et surtout d'une myocardite. Le diagnostic peut être difficile mais il faut éliminer une myasthénie (5 % d'associations) [219], [220] un syndrome paranéoplasique, ou bien une autre cause de myosite. Des formes de myosites pseudo-myasthéniformes ont été décrites avec des atteintes oculomotrices exclusives. La biopsie musculaire est indispensable et permet d'aider au diagnostic puisque l'atteinte histologique semble assez spécifique associant des modifications nécrotiques et inflammatoires. Les symptômes apparaissent précocement (dans les 2 mois après l'initiation) et progressent rapidement. Il est décrit la possibilité d'une atteinte bulbaire et une myocardite chez 35 % des patients. Les CPK sont généralement élevées (> 1000UI/L) et l'EMG montre une atteinte myogène. L'évolution est généralement favorable après arrêt de l'immunothérapie et instauration d'une corticothérapie. Des évolutions fatales ont été décrites chez des patients présentant une myocardite ou une atteinte diaphragmatique et une de ces atteintes peut nécessiter un traitement plus intensif (bolus de cortisone, immunoglobulines intraveineuse, échanges plasmatiques, cyclophosphamide. . .)

[221].L'apparition d'une myasthénie induite par l'ICI a également été décrite, surtout sous anti-PD1. Le délai de survenue est très précoce (2 injections) et l'évolution peut être rapidement sévère (50 % de patients en support ventilatoire après une crise (7 fois plus que dans la myasthénie idiopathique). Le titre d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine est généralement faible. La réponse aux traitements immunosuppresseurs est bonne mais en général partielle [222].

Les toxicités neurologiques périphériques sont également rapportées avec des présentations très variables : polyradiculonévrites de type Guillain Barré, polyneuropathies sensitivomotrices, méningo-radiculites, neuropathie des petites fibres, paralysies faciales périphériques. L'analyse du LCR peut objectiver une dissociation albumino-cytologique ou une méningite lymphocytaire et l'EMG montre une atteinte démyélinisante. Le traitement repose la encore sur la corticothérapie (pouvant être associée aux immunoglobulines et/ou échanges plasmatiques).Il est également rapporté une toxicité sur le système nerveux central avec notamment des atteintes encéphaliques. La recherche d'anticorps anti-neuronaux est indispensable même si elle n'est que rarement positive. La discussion avec des encéphalites paranéoplasiques rend la gestion de ces observations particulièrement complexe.

4.3.11 Toxicité cardiaque :

La myocardite est le principal IRAE cardiaque décrit sous ICI. Son incidence est rare (<1 %, survenant surtout sous bithérapie) mais elle peut être fatale et doit donc être dépistée et prise en charge précocement [223]. Le délai de survenue est précoce (moins d'un mois après l'initiation du traitement). Le pronostic est sombre puisqu'il est rapporté un taux de décès de 50 %. Les manifestations sont variables, certains patients étant asymptomatiques, d'autres présentant des signes d'insuffisance cardiaque et/ou d'arythmie (auriculaire ou

ventriculaire). Les marqueurs de nécrose myocardique (troponine, CK-MB) sont constamment élevés et l'IRM cardiaque permet de confirmer le diagnostic en permettant la visualisation de l'inflammation myocardique, permettant ainsi d'éviter la plupart du temps le recours à la biopsie myocardique. Le recours à la biopsie myocardique doit rester exceptionnel, l'histologie montrant un infiltrat lymphocytaire touchant le myocarde, le système de conduction et les fibres musculaires squelettiques. Par ailleurs, parmi les patients avec myocardite, 25 % avaient une myosite associée et 10 % une myasthénie. La prise en charge thérapeutique consiste à un arrêt systématique de l'ICI et ce quelques soit le grade de la myocardite. La présence de symptômes, de signes ECG ou échocardiographiques ou la présence d'une sémiologie aiguë d'inflammation à l'IRM doivent faire considérer le recours à une corticothérapie systémique. La mauvaise évolution l'instabilité clinique pourront faire discuter le recours à un autre immunosuppresseur en plus des mesures réanimatoires habituelles. Les autres manifestations cardio-vasculaires décrites sous ICI sont les atteintes péricardiques et les vascularites (petits, moyens et gros vaisseaux), plus rares [224]–[226].

4.3.12 Toxicité hématologique :

Les IRAE hématologiques sont rare (0,5 %) mais souvent sévères (> 80 % de grade 3–4), représentés principalement par les neutropénies, les anémies hémolytiques auto-immunes et les thrombopénies immunologiques. Quelques cas de syndromes d'activation macrophagiques sont décrits [227]. La prise en charge diagnostique et thérapeutique est similaire à celle des cytopénies auto-immunes classiques. L'immunothérapie doit être suspendue au moins temporairement et sa reprise discutée de manière collégiale [228].

4.3.13 Toxicité oculaire :

La toxicité ophtalmologique est rare (prévalence inférieure à 1 %). Les atteintes sont principalement des conjonctivites, uvéites (antérieures et/ou postérieures), sclérites et épisclérites. Ces atteintes peuvent nécessiter un arrêt de l'ICI qui peut être définitif. Le traitement repose sur la corticothérapie, local ou systémique [229].



Matériels et méthodes

I. DESCRIPTION DE L'ETUDE:

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective qui a porté sur une série de 19 cas réalisée sur une période de 2 ans (2019-2020) incluant les patients qui ont été traité par des anti-checkpoints immunitaires au service d'oncologie médicale de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat au Maroc.

II. POPULATION DE L'ÉTUDE :

2.1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tout patient :

Homme et femme de tout âge traités par les anti-checkpoints immunitaires

2.2. Critères d'exclusion :

- Patients dont les dossiers sont inexploitable

III. METHODE D'ETUDE :

Pour la réalisation de notre travail, nous avons établi une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude (voir ci-dessous).

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

La description des variables était faite par moyenne écart-type pour les variables quantitatives et effectifs fréquences relatives pour les variables qualitatives. L'analyse statistique était réalisée sur le logiciel Excel 2016.

Enfin, nous avons réalisé une prospection bibliographique et nous avons confronté nos résultats avec les données de la littérature.



Résumé des observations

FICHE D'EXPLOITATION

- ✓ Age :
- ✓ Sexe :
- ✓ Antécédents :
 - Médicaux
 - Chirurgicaux
 - Habitudes toxiques
- ✓ Localisation de la tumeur :
 - ☐ Mélanome ☐ Poumon (CBNPC) ☐ Sein
- ☐ Rein ☐ autre :
 - ✓ Stade : ☐ localisé ☐ métastatique
 - ✓ Examen clinique :
 - ✓ Indice de performance (OMS) :
 - ✓ Traitement antérieur : ☐ chirurgie ☐ radiothérapie
 - ☐ chimiothérapie ☐ thérapie ciblée
 - ✓ Type d'inhibiteurs de checkpoints : ☐ anti-CTLA-4
 - ☐ anti-PD-1
 - ☐ anti- PDL-1
 - ☐ association :
 - ✓ Date de début du traitement :
 - ✓ Posologie :
 - ✓ Bilan pré-immunothérapie :
 - ✓ Nombre de cycles :
 - ✓ Toxicité :
 - Type : Grade :
 - ✓ Evaluation :
 - Après 3 cycles : réponse :
 - Après 6 cycles : réponse :
 - Après 9 cycles : réponse :
 - ✓ Pronostic : patient ☐ vivant ☐ décédé

Tableau IV: données des patients

Patient :	Âge :	Sexe :	Antécédents	Localisation + stade :	Examen clinique :	Traitement antérieur :
1	60	F	HTA sous traitement	CBNPC métastatique	Dyspnée stade III + douleur thoracique OMS stade 1	-
2	59	M	HTA sous traitement+ tabagisme chronique 25 paquets année	Vessie métastatique	Hématurie, dysurie, adénopathie inguinale droite OMS stade 1	Chirurgie + chimiothérapie
3	62	F	Diabétique sous traitement	CBNPC métastatique	Dyspnée stade III, râles ronflants gauche OMS stade 2	-
4	66	F	HTA + diabète sous traitement Cholécystectomie il y a 10 ans	CBNPC métastatique	Dyspnée stade III, râles sibilants bilatéraux, sensibilité au niveau de l'hypochondre droit OMS stade 2	-
5	55	M	HTA sous traitement Tabagisme chronique 30 paquets année	CBNPC métastatique	Adénopathies axillaires bilatérales, râles sibilants du poumon droit OMS stade 1	-
6	60	M	Diabète sous traitement Tabagisme chronique 40 paquets année	CBNPC métastatique	Douleur thoracique gauche, dyspnée stade III OMS stade 1	-
7	58	F	HTA sous traitement Cholécystectomie il y a 10 ans	Mélanome métastatique	Masse inguinale droite 6x8 cm OMS stade 1	Radiothérapie
8	61	M	Tabagisme chronique 30 paquets année	CBNPC métastatique	Pleurésie droite de moyenne abondance OMS stade 1	Chirurgie
9	63	M	Tabagisme sévère	CBNPC métastatique	OMS stade 1	-
10	44	F		CBNPC métastatique	Matité pleurale OMS stade 1	Radiothérapie chimiothérapie
11	44	M		Mélanome	Adénopathie inguinale + nodules cutanés OMS stade 0	Chirurgie + radiothérapie

12	59	M	Hypertrophie bénigne de prostate	CBNPC métastatique	OMS stade 1	-
13	70	M	Asthme + hypothyroïdie Tabagisme chronique sévère	CBNPC métastatique	OMS stade 1	-
14	67	M	Tabagisme chronique 40 paquets année actif	CBNPC métastatique	Douleur thoracique+ hémoptysie OMS stade 1	radiothérapie
15	68	M	Tabagisme chronique 30 paquets année actif	Vessie métastatique	Adénopathie inguinale droite OMS stade 1	Chirurgie Chimiothérapie
16	65	M	Diabète type II sous métformine + Tabagisme chronique 40 paquets année actif	CBNPC métastatique	Epanchement pleural droit OMS stade 1	-
17	59	F	HTA sous traitement depuis 5 ans Appendicectomie il y a 20 ans	Mélanome métastatique	Mélanome de la plante du pied gauche Dyspnée stade III OMS stade 1	Chirurgie Radiothérapie
18	60	M	HTA sous traitement depuis 5 ans Cholesystéctomie depuis 15 ans Tabagisme chronique 30 paquets année sévère il y a 10 ans	Poumon (CPC) métastatique	Dyspnée + douleur thoracique OMS stade 1	Chimiothérapie
19	52	M	Diabète type II sous traitement	Poumon (CPC) métastatique	Dyspnée stade II	-

Patient	Bilan pré-immunothérapie	Date de début + type d' ICP :	Posologie + nombre de cycles :	Toxicité			Évaluation		Pronostic
				Type	Grade	3C	6 C	9	
1	Anémie à 10 g/dl, Cl créatinine : 50 ml/min, bilan hépatique N, TSH N, ETT N	Pembrolizumab + chimio (pacli carbo) 09/20	200mg/3sem 06 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive Hépatique Pulmonaire Rénale hématologique	1 1 2 1 1 2	stabilité	progr essio n		Décédée
2	Anémie à 9g/dl, Cl créatinine : 50 ml/min, bilan hépatique N, TSH N, ETT N	Pembrolizumab 02/21	200mg/3sem 06 cycles	Cutanéomuqueuse Hépatique Pulmonaire hématologique	1 1 1 2	partielle	progr essio n		Vivant
3	Normale	Pembrolizumab + chimio (pacli carbo) 12/20	200mg/3sem 03 cycles	Cutanéomuqueuse Hépatique Rénale hématologique	1 1 1 2	progr ession			Décédée
4	TSH N, HbA1c 6,5%, ETT N	Pembrolizumab + chimio (pacli carbo) 22/02/2021	200mg/sem 02 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive Hépatique Endocrinienne Pulmonaire Rhumatologique Rénale Neurologique Cardiaque Hématologique Oculaire	1 3 3 2 2 3 2 1 1 3 2				Vivante

5	ETT : FEVG 68%, bilans thyroïdien rénal hépatique N, NFS N	Pembrolizumab 19/01/2021	200mg/3sem 03 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive Hépatique Endocrinienne Pulmonaire Rhumatologique Rénale Neurologique Cardiaque Hématologique Oculaire	2 3 3 1 1 2 2 1 1 2 1	progr ession			Décédé
6	ETT : FEVG 60 %, bilans thyroïdien rénal hépatique N, NFS N	Pembrolizumab 17/11/2020	200mg/3sem 05 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive Hépatique	1 1 1	Progr ession part.			Vivant
7	ETT : FEVG 55 %, bilans thyroïdien rénal hépatique N, NFS N	Pembrolizumab 14/10/2020	200mg/3sem 03 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive Hépatique	1 1 1	progr ession			Décédée
8	ETT : FEVG 60 %, bilan thyroïdien rénal hépatique N, sérologie -	Pembrolizumab 08/11/2020	200mg/3sem 06 cycles	Cutanéomuqueuse Hépatique Rénale	1 1 1	Stabil ité	Stabi lité		Vivant
9	Dysthyroïdie T ₄ ↗ à 23,8 pmol/L, nodule chaud gauche à la scintigraphie thyroïdienne	Pembrolizumab 23/01/2020	200mg/3sem 03 cycles	Digestive Pulmonaire	1 1	progr ession			Décédé
10	Bilan normal	Pembrolizumab + chimio (pacli carbo) 07/2020	200mg/3sem 06 cycles	Digestive Cardiaque	1 1	Stabil ité	Progr essio n		Décédée
11	Bilan normal	Pembrolizumab 11/2020	200mg/3sem 06 cycles	Digestive Hépatique Endocrinienne	1 1 2	Stabil ité	Progr essio n		Vivant

12	Bilan normal	Pembrolizumab + chimio (alimta + carboplatine) 10/09/2020	200mg/3sem 06 cycles	Digestive Endocrinienne Hématologique	2 1 2	Stabilité	Stabilité, répartition.		Vivant
13	Bilan normal	Pembrolizumab + chimio (pacli carbo) 09/2020	200mg/3sem 07 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive	1 1	répartition	Stabilité		Vivant
14	Anémie à 10g/dl, Cl créatinine 70ml/min, TSH N, bilan hépatique N	Pembrolizumab 09/2020	200mg/3sem 06 cycles	Digestive Endocrinienne Rhumatologique Hématologique	1 1 1 2	Stabilité	Progression		Vivant
15	Cl créatinine à 40ml/min, NFS N, ETT N, bilan hépatique N, TSH N, sérologie -	Pembrolizumab 01/2021	200mg/3sem 03 cycles	Digestive Hépatique Endocrinienne Rhumatologique Hématologique	1 1 1 2	Progression			Vivant
16	Anémie à 9g/dl, cytolyse hépatique 1,5x N, bilan rénal + ETT N, sérologie -	Pembrolizumab 12/2020	200mg/3sem 06 cycles	Digestive Hépatique Rénale Hématologique	2 1 2 2	Stabilité	Progression		Vivant
17	Anémie à 10g/dl, bilan rénal, hépatique + ETT N, sérologie -	Pembrolizumab 10/2020	200mg/3sem 03 cycles	Digestive Hépatique Pulmonaire Hématologique	1 1 1 2	Progression			Décédée
18	Anémie à 09g/dl, bilan rénal, hépatique + ETT N, sérologie -	Atézolizumab 09/2020	1200mg/3 sem 03 cycles	Digestive Hépatique Hématologique	1 1 1	Progression			Décédé
19	Bilan normal	Atézolizumab 12/01/2021	1200mg/3 sem 03 cycles	Cutanéomuqueuse Digestive Hématologique	1 1 1	Progression			Décédé



Résultats

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1.1 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 59,6 ans avec des extrêmes allant de 44 à 70 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était de 65 -70 ans avec une fréquence de 26 %.

Tableau V: Répartition des cas par tranche d'âge

Age des patients	Nombre de patient
40 - 45 ans	2
50 - 55 ans	1
55 - 60 ans	3
55 -60 ans	1
55 -60 ans	1
60 - 65 ans	6
65 - 70 ans	5

1.2 Répartition selon le sexe :

Sur une série de 19 patients, nous avons trouvé 13 hommes soit 68,4% et 6 femmes soit 31,6% avec un sexe ratio (homme/ femme) de 2,2.

Tableau VI: répartition des cas selon le sexe

Sexe des patients	Nombre de Patient :
F	6
M	13

1.3 Localisation de la tumeur :

Sur 19 patients 12 patients présentent un CBNPC soit 63%.

3 patients présentent un mélanome soit 16 %.

2 patients présentent un cancer de la vessie soit 10,5%.

2 patients présentent un cancer du poumon (CPC) soit 10,5%.

Tableau VII : répartition des patients selon la localisation de la tumeur

Localisation de la tumeur	Nombre de Patient :
CBNPC	12
Mélanome	3
Poumon (CPC)	2
vessie	2

1.4 Stade de la tumeur :

Tous les patients avaient un cancer métastatique.

II. DONNEES CLINIQUES :

2.1 Les antécédents :

L'antécédent le plus fréquemment retrouvé dans notre étude est celui du tabagisme chez 10 patients soit 52,6 %.

L'HTA a été retrouvé chez 7 patients soit 36,8 %.

Le diabète a été retrouvé chez 5 patients soit 26,3 %.

D'autres antécédents ont été également noté à savoir l'hypertrophie bénigne de prostate, l'hypothyroïdie, l'appendicectomie et la cholécystectomie.

2.2 L'examen clinique :

Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen clinique complet qui avait trouvé :

- Une dyspnée chez 7 patients.
- Une douleur thoracique chez 4 patients.
- Des adénopathies chez 4 patients (3 inguinales et 1 seul patient avait des adénopathies axillaires bilatérales)
- Un syndrome d'épanchement pleural chez 3 patients.
- Des râles sibilants chez 2 patients, ronflants chez 1 patient.
- Des masses cutanées chez 3 patients
- D'autres signes cliniques ont été retrouvés : hémoptysie, hématurie, sensibilité de l'hypochondre droit
- Un examen normal chez 3 patients

➤ **Stade OMS :**

- 16 patients avaient un stade OMS 1 soit 84%.
- 2 patients avaient un stade OMS 2 soit 10,5%.
- 1 patient avait un stade OMS 0 soit 5,5%.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le stade OMS

Stade	Nombre de Patient :
stade 0	1
stade 1	16
stade 2	2

III. DONNEES PARACLINIQUES :

3.1 Bilan pré thérapeutique :

Tous les patients avaient bénéficié d'un bilan pré-immunothérapie. Celui-ci avait trouvé :

- Une anémie chez 6 patients.
- Une insuffisance rénale chez 3 patients.
- Une cytolyse hépatique chez 1 patient.
- Une insuffisance cardiaque chez 1 patient.
- Une dysthyroïdie chez 1 patient.
- Un bilan normal chez 6 patients.

IV. TRAITEMENT :

4.1 Traitement antérieur :

- 10 patients n'avaient reçu aucun traitement antérieur soit 52,6%.
- 2 patients avaient reçu une association de chirurgie et de chimiothérapie soit 10,5%.
- 2 patients avaient reçu une association de chirurgie et de radiothérapie soit 10,5%.
- 2 patients avaient reçu une radiothérapie soit 10,5%.
- 1 patient avait reçu une chimiothérapie seule soit 5,3%.
- 1 patient avait reçu une radiothérapie seule soit 5,3%.
- 1 patient avait bénéficié d'une chirurgie soit 5,3%.

Tableau IX : répartition des patients selon le traitement antérieur

Traitement antérieur	Nombre de Patient :
Chimiothérapie	1
Chirurgie	1
Chirurgie + chimiothérapie	2
Chirurgie + radiothérapie	2
Radiothérapie	2
Radiothérapie + chimiothérapie	1
Aucun	10

4.2 Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires :

4.2.1 Type d'ICP administré :

- 11 patients ont reçu le pembrolizumab soit 58%.
- 2 patients ont reçu l'atézolizumab soit 10,5%.
- 6 patients ont reçu une association de pembrolizumab + chimiothérapie soit 31,5%.

La date de début d'administration a varié entre juillet 2020 et février 2021.

Tableau X : Répartition des patients selon le type d'ICP

Type de traitement	Nombre de patients
Atézolizumab	2
Pembrolizumab	11
Pembrolizumab + chimio (alimta carbo)	1
Pembrolizumab + chimio (pacli carbo)	5

4.2.2 Protocole utilisé :

- Le Pembrolizumab reçu par 17 patients a été administré selon le protocole suivant : 200mg/ 3 semaines.
- L'atézolizumab reçu par 2 patients a été administré selon le protocole suivant : 1200mg/ 3 semaines.
- Le nombre de cycles reçu a varié entre 2 et 7 cycles.

4.2.3 Présentation utilisée :

- Pour le pembrolizumab on a utilisé le KEYTRUDA ® 100 mg / 4ml.
- Pour l'atézolizumab on a utilisé le TECENTRIQ ® 1200/ 20 ml.

4.2.4 Modalités d'administration :

Tous les patients ont reçu le traitement par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes.

Tableau XI : Répartition des patients selon le nombre de cycles reçu

Type D'ICP	Nombre de patient
Atézolizumab	2
3 cycles	2
Pembrolizumab	17
3 cycles	5
5 cycles	1
6 cycles	5
Pembrolizumab+ chimiothérapie	6
2 cycles	1
3 cycles	1
6 cycles	3
7 cycles	1

4.2.5 Effets secondaires :

4.2.5.1 Atézolizumab :

Plusieurs effets secondaires ont été noté :

- Digestive chez 2 patients soit 100% (grade 1).
- Cutanéomuqueuse chez 1 seul patient soit 50% (grade 1).
- Hépatique chez 1 seul patient soit 50% (grade 1).
- Hématologique chez 2 patients soit 100% (grade 1).

4.2.5.2 Pembrolizumab :

Différents effets secondaires ont été notés :

- Cutanéomuqueuse chez 5 patients soit 45,4% (4 patients grade 1 et 1 patient grade 2).
- Digestive chez 8 patients soit 72,7% (7 patients grade 1, et 1 patient grade 3).
- Hépatique chez 7 patients soit 63,6% (6 patients grade 1, et 1 patient grade 3).
- Endocrinienne chez 3 patients soit 27,2% (2 patients grade 1 et 1 patient grade 2).
- Pulmonaire chez 3 patients soit 27,2% (4 patients grade 1 et 1 patient grade 2).
- Rhumatologique chez 3 patients soit 17,6% (grade 1).
- Rénale chez 2 patients soit 18,1% (2 patients grade 2).
- Neurologique chez 1 patient soit 9% (grade 1).
- Cardiaque chez 2 patients soit 18,1% (grade 1).
- Hématologique chez 3 patients soit 27,2% (grade 2).
- Oculaire chez 1 patient soit 9% (grade 1).

4.2.5.3 Pembrolizumab + chimiothérapie :

Plusieurs effets secondaires ont été notés :

- Cutanéomuqueuse chez 4 patients soit 66,7% (grade 1).

- Digestive chez 5 patients soit 83,3% (3 patients grade 1, 1 patient grade 2 et 1 patient grade 3).
- Hépatique chez 3 patients soit 50% (1 patient grade 1, 1 patient grade 2 et 1 patient grade 3).
- Endocrinienne chez 2 patients soit 33,3% (1 patient grade 1 et 1 patient grade 2).
- Pulmonaire chez 2 patients soit 33,3% (1 patient grade 1 et 1 patient grade 2).
- Rhumatologique chez 1 patients soit 16,7% (grade 3).
- Rénale chez 3 patients soit 50% (2 patients grade 1 et 1 patient grade 2).
- Neurologique chez 1 patients soit 16,7% (grade 1).
- Cardiaque chez 1 patients soit 16,7% (grade 1).
- Hématologique chez 5 patients soit 83,3% (4 patients grade 2 et 1 patient grade 3).
- Oculaire chez 1 patient soit 16,7% (grade 2).

Tableau XII : répartition des patients selon les différents effets secondaires et leurs grades

Effets secondaires	Pembrolizumab (N=11)	Pembrolizumab + Chimio (N=6)	Atézolizumab (N=2)
Cutanéomuqueuse	5 (45,4%)	4 (66,7%)	1 (50%)
Grade 1	4	4	1
Grade 2	1	0	0
Digestive	8 (72,7%)	5 (83,3%)	2 (100%)
Grade 1	7	3	2
Grade 2	0	1	0
Grade 3	1	1	0
Hépatique	7 (63,6%)	3 (50%)	1 (50%)
Grade 1	6	1	1
Grade 2	0	1	0
Grade 3	1	1	0
Endocrinienne	3 (27,2%)	2 (33,3%)	0
Grade 1	2	1	0
Grade 2	1	1	0
Pulmonaire	3 (27,2%)	2 (33,3%)	0
Grade 1	3	1	0
Grade 2	0	1	0
Rhumatologique	2 (18,1%)	1 (16,7%)	0
Grade 1	1	0	0
Grade 2	1	0	0
Grade 3	0	1	0
Rénale	2 (18,1%)	3 (50%)	0
Grade 1	0	2	0
Grade 2	2	1	0
Neurologique	1 (9%)	1 (16,7%)	0
Grade 1	1	1	0
Cardiaque	2 (18,1%)	1 (16,7%)	0
Grade 1	2	1	0
Hématologique	3 (27,2%)	5 (83,3%)	2 (100%)
Grade 1	0	0	2
Grade 2	3	4	0
Grade 3	0	1	0
Oculaire	1 (9%)	1 (16,7%)	0
Grade 1	1	0	0
Grade 2	0	1	0

4.2.6 Evolution :

Parmi les 11 patients qui ont reçu uniquement le pendrolizumab :

- Après 3 cycles nous avons observé une progression chez 8 patients, 2 réponses partielles, et une stabilité chez 3 patients.
- Après 6 cycles nous avons observé une progression chez 3 patients, et une stabilité chez 1 patient.
- Parmi les 6 patients qui ont reçu le pembrolizumab associé à la chimiothérapie :
 - Après 3 cycles nous avons noté une progression chez 1 seul patient, une stabilité chez 3 patients et une progression partielle chez un patient.
 - Après 6 cycles nous avons noté une progression chez 2 patients, une stabilité chez 2 patients et une réponse partielle chez 1 patient.

Pour les 2 patients qui ont reçu l'atézolizumab : nous avons noté une progression chez les 2 patients.

Tableau XIII : Evolution des patients selon le type d'ICP reçu

Evolution	Atézolizumab (N=2)	Pembrolizumab (N=11)	Pembrolizumab + Chimio (N=6)
Après 3 cycles			
Progression	2	8 (72,7%)	1 (16,7%)
Stabilité	0	3 (27,2%)	3 (50%)
Réponse partielle		2 (18,1%)	1 (16,7%)
Après 6 cycles			
Progression		3 (27,2%)	2 (33,3%)
Stabilité		1 (9%)	2 (33,3%)
Réponse partielle		0	1 (16,7%)

4.2.7 Pronostic :

- 4 patients ayant reçu le pembrolizumab sont décédés soit 36,4%.
- 7 patients ayant reçu le pembrolizumab sont vivants soit 63,6%.
- 3 patients ayant reçu le pembrolizumab + chimio sont décédés soit 50%.
- 3 patients ayant reçu le pembrolizumab + chimio sont vivants soit 50%.
- Les 2 patients ayant reçu l'atézolizumab sont décédés soit 100%.

Le taux de survie global dans notre étude est 52,6%.

Tableau XIV : répartition des patients selon le pronostic

Pronostic	Atézolizumab (N=2)	Pembrolizumab (N=11)	Pembrolizumab + Chimio (N=6)
Décédé	2 (100%)	4 (36,4%)	3 (50%)
Vivant	0	7 (63,6%)	3 (50%)



Discussion

I.EPIDEMIOLOGIE :

1.1 L'âge :

Dans notre étude l'âge de nos cas varie entre 44 ans et 70 ans avec un âge moyen de 59,6 ans.

Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature, le tableau suivant compare l'âge de nos patients par rapport à d'autres études.

Etudes	Nombre de cas	Age moyen	Ages extrêmes
Reck et al.[230]	154	64,5 ans	33-90 ans
Hamid et al. [231]	135	60,4	25-94
Ott et al. [232]	24	60,5	41-80
Bellmunt et al. [233]	270	67	29-88
Herbst et al. [234]	1034	62,6	56-69
Robert et al. [235]	834	62,5	18-89
Pujol et al. [236]	49	65,9	51,1-85,5
Notre étude	19	59,6	44-70

1.2 Le sexe :

On note presque dans toute les études une légère prédominance masculine avec un pourcentage de 58,3 à 74,1%. Ceci est probablement lié à l'atteinte prédominante des individus de sexe masculin par les différents types de tumeurs sur lesquels ont été testés les différents inhibiteurs des check-points immunitaires.

En effet pour notre étude : 13 hommes pour 6 femmes soit 68,4% d'hommes.

Etudes	Nombre de cas	Nombre d'homme	Pourcentage d'homme
Reck et al.[230]	154	92	59,7%
Hamid et al. [231]	135	79	59%
Ott et al. [232]	24	14	58,3%
Bellmunt et al. [233]	270	200	74,1%
Herbst et al. [234]	1034	636	61,5%
Robert et al. [235]	834	497	59,5%
Pujol et al. [236]	49	30	62,2%
Notre étude	19	13	68,4%

1.3 Localisation de la tumeur :

Les inhibiteurs des check-points immunitaires ont été administrés chez des patients avec différents types de tumeurs.

Dans la littérature :

Mélanome :

- **Ribas** a présenté à l'ASCO 2014 les résultats en phase I du pembrolizumab chez les 411 patients de la cohorte d'extension atteints de mélanome avancé (de l'étude KEYNOTE- 001) [139].

- **Robert et al.** ont présenté une étude phase 3 sur l'efficacité du pembrolizumab vs ipilimumab dans le mélanome où 277 patients ont reçu le pembrolizumab chaque 3 semaines et 279 patients chaque 2 semaines tandis que 278 patients ont reçu l'ipilimumab [235].

- **Hamid et al.** ont présenté une étude sur l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab dans le traitement du mélanome où le pembrolizumab a été administré à la dose de 10mg/kg chaque 2 ou 3 semaines ou 2 mg/kg chaque 3 semaines chez les patients atteints du mélanome au stade avancé.

CBNPC :

- **Garon et al.** ont présenté à l'ASCO 2014 les résultats d'une étude de phase I du pembrolizumab où 217 patients souffrant de CBNPC avancés étaient traités à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines (n = 98) ou 10 mg/kg toutes les trois semaines (n = 119) [140].

- **Herbst et al.** ont présenté une étude de phase 2/3, randomisée, ouverte, dans 202 centres médicaux universitaires de 24 pays. Les patients étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules précédemment traité et présentant une expression de PD-L1 sur au moins 1 % des cellules tumorales[234].

- **Passiglia et al.** ont présenté une étude comparant les inhibiteurs des check-points immunitaire nivolumab, pemrolizumab et l'atezolizumab dans le traitement du CBNPC avancé [237].

- **Lee et al.** ont réalisé une méta-analyse pour évaluer le rôle des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en tant que traitement de seconde ligne dans les cas de CBNPC avancé avec mutation de l'EGFR [238].

Poumon (CPC) :

- **Pujo et al.** ont présenté une étude randomisée de phase II qui visait à évaluer l'atezolizumab, un anticorps modifié contre le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1), dans les cas de CPC en progression après une chimiothérapie de première ligne à base de platine et d'éopside [236].

- **Ott et al.** ont présenté une étude ouverte multicohorte de phase Ib sur l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules [232].

Vessie :

- **Bellmunt et al.** ont présenté un essai international ouvert de phase 3, comprenant 542 patients atteints de cancer urothélial avancé ayant récidivé ou progressé après une chimiothérapie à base de platine dont 270 ont reçu du pembrolizumab (un anticorps monoclonal humanisé hautement sélectif d'isotype IgG4κ contre la mort programmée 1 [PD-1]) à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines et 272 ont reçu une chimiothérapie à base de paclitaxel, docetaxel ou vinflunine, au choix de l'investigateur, étudiant ainsi l'efficacité du pembrolizumab dans le traitement des tumeurs de la vessie [233].

II.CLINIQUE :

2.1. Les antécédents :

Le principal antécédent retrouvé chez nos patients est le tabac avec un pourcentage de 52,6%. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature, le tableau ci dessous compare les résultats de notre étude par rapport à d'autres séries.

Etude	Nombre de cas	Nombre de patients tabagiques	Pourcentage
Reck et al.[230]	154	149	96,8%
Bellmunt et al. [233]	270	165	61,3%
Herbst et al. [234]	1034	833	80,6%
Pujol et al. [236]	49	47	95,9%
Note étude	19	10	52,6%

III.TRAITEMENT :

3.1 Traitement antérieur :

Dans notre étude effectuée sur 19 patients, 10 n'avait reçu aucun traitement antérieur (47,4%), 4 patients avaient reçu de la chimiothérapie (21%), 5 patients avaient bénéficié d'une chirurgie (26,3%) et 5 patients ont été traité par la radiothérapie (26,3%).

Les 24 patients admis dans l'étude effectuée par Ott et al. avaient tous été traité initialement par la chimiothérapie avec un pourcentage de 100%, 4,2% ont bénéficié de la radiothérapie et 1 patient avait été traité par les inhibiteurs de la tyrosine kinase [232].

Hamid et al. rapportent que parmi les 135 patients 42 (31%) n'ont bénéficié d'aucun traitement antérieur, 47 patients avaient reçu de la chimiothérapie (35%) et 10 patients avaient reçu des inhibiteurs de BRAF (7%) [231].

Parmi les 277 patients qui ont reçu le pembrolizumab /3 semaines dans l'étude de Robert et al. 41 avaient reçu antérieurement une chimiothérapie (14,8%), 45 avaient reçu des inhibiteurs de BRAF ou MEK ou les deux (16,8%) et 7 (2,5%) avaient reçu un autre type d'immunothérapie [235].

394 parmi 495 patients dans l'étude menée par Garon et al. avaient reçu un traitement antérieur soit 79,6% tandis que 101 patients (20,3%) n'avaient jamais été traité [239].

5,8% des patients (9/154) et 2,2% des patients (15/690) dans l'étude de Reck et al. et herbst et al. respectivement ont reçu un traitement antérieur adjuvant ou néo-adjuvant.

Nous remarquons alors que le pourcentage des patients traité antérieurement par les différents moyens thérapeutiques existant en oncologie varie d'une étude à l'autre allant de 2,2% à 100% donc nous pouvons déduire que la prise d'un traitement antérieur n'est pas un critère à prendre en considération ultérieurement dans l'étude de l'efficacité des différents checkpoints immunitaires.

3.2 Le pembrolizumab :

3.2.1 Pembrolizumab dans le mélanome :

Dans notre étude 3 patients souffrant d'un mélanome métastatique ont reçu du pembrolizumab à dose de 200mg/ 3 semaines. Après 3cycles, on a noté une progression chez 2 patients (66,66%) et une stabilité chez 1 patient (33,3%). Celui-ci a présenté une progression après 6 cycles.

Le taux de survie était de 33,3%, sans aucune réponse partielle ou complète notable.

Les résultats en phase I de l'étude réalisé par Ribas comportant 411 patients dont 221 avaient reçu préalablement l'ipilimumab et 190 n'avaient rien reçu ont objectivé un taux de réponses objectives selon

RECIST v1.1 était de 34 % (n = 124/365). Le taux de réponses était équivalent chez les patients traités à 2 ou 10 mg/kg toutes les trois semaines mais était moindre chez les patients qui avaient progressé sous ipilimumab (ORR = 28 %) par rapport aux patients IPI-naïfs (ORR = 40 %). Le taux d'OS à un an était de 69 % [139].

L'étude menée par Hamid et al. comportait 135 patients atteints de mélanome avancé qui ont été traités. Le taux de réponse confirmé dans toutes les cohortes évalué par un examen radiologique central selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (REC) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1, était de 38 % (intervalle de confiance à 95 % [IC], 25 à 44), le taux de réponse confirmée le plus élevé ayant été observé dans la cohorte ayant reçu 10 mg par kilogramme toutes les 2 semaines (52 % ; IC à 95 %, 38 à 66). Le taux de réponse n'était pas significativement différent entre les patients qui avaient déjà reçu un traitement par l'ipilimumab et ceux qui n'en avaient pas reçu (taux de réponse confirmée, 38 % [IC à 95 %, 23 à 55] et 37% [IC 95%, 26 à 49], respectivement). Les réponses étaient durables chez la majorité des patients (suivi médian de 11 mois chez les patients qui ont eu une réponse) ; 81 % des patients qui ont eu une réponse (42 sur 52) recevaient encore un traitement au moment de l'analyse en mars 2013. La survie médiane globale sans progression parmi les 135 patients était supérieure à 7 mois [231].

Les taux estimés de survie sans progression à 6 mois dans l'étude présentée par Robert et al. étaient de 47,3 % pour le pembrolizumab toutes les 2 semaines, 46,4 % pour le pembrolizumab toutes les 3 semaines et 26,5 % pour l'ipilimumab (hazard ratio pour la progression de la maladie, 0,58 ; $P < 0,001$ pour les deux schémas de pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab ; intervalle de confiance à 95 %,

0,46 à 0,72 respectivement). Les taux estimés de survie à 12 mois étaient respectivement de 74,1 %, 68,4 % et 58,2 % (hazard ratio) (rapport de risque de décès pour le pembrolizumab toutes les 2 semaines, 0,63 ;

IC à 95 %, 0,47 à 0,83 ; $P = 0,0005$; rapport des risques pour le pembrolizumab toutes les 3 semaines, 0,69 ; IC à 95 %, 0,52 à 0,90 ; $P = 0,0036$). Le taux de réponse a été amélioré avec le pembrolizumab administré toutes les 2 semaines (33,7 %) et toutes les 3 semaines (32,9 %), comparativement à l'ipilimumab (11,9 %) ($P < 0,001$ pour les deux comparaisons). Les réponses étaient en cours chez 89,4 %, 96,7 % et 87,9 % des patients, respectivement, après un suivi médian de 7,9 mois. L'efficacité était similaire dans les deux groupes pembrolizumab.

3.2.2 Pembrolizumab dans le CBNPC :

12 patients ayant un CBNPC métastatique dans notre étude ont reçu le pembrolizumab à dose de 200mg/ 3 semaines dont la moitié a reçu uniquement le pembrolizumab et l'autre moitié a reçu en plus du pembrolizumab la chimiothérapie.

Après 3 cycles de traitement :

Chez les patients ayant reçu uniquement le pembrolizumab (N=6) on a noté une stabilité chez 3 patients (50%), une progression chez 2 patients (33,3%) et une réponse partielle (16,67%).

Un patient parmi ceux ayant reçu l'association avec la chimiothérapie n'a reçu que 2 cycles donc il a été exclu de l'évaluation. On a noté une stabilité chez 3 patients (50%), une progression et une réponse partielle (16,67%).

3 patients sous pembrolizumab seul ont totalisé 6 cycles dont 1 a présenté une stabilité (33,3%) et 2 ont présenté une progression (66,6%).

4 patients sous association ont totalisé 6 cycles dont 1 stabilité (25%), 2 progressions (50%) et une réponse partielle (25%). (A noter que le patient qui a présenté une réponse après 3 cycles s'est stabilisé après 6 cycles).

L'étude menée par Garon et al. sur 217 patients souffrant de CBNPC avancé comportait plusieurs cohortes. Sur les 194 patients évaluable, le taux de réponses observé était de 20 %, 23 % pour les patients PDL1 positifs (n = 159 patients évaluable), 9 % chez les patients PD-L1 négatifs (n = 35 évaluable). À 10 mg/kg par deux semaines (n = 53), le taux de réponses était de 26 contre 21 % à la dose de 10 mg/kg par trois semaines

(n = 106). Le taux de réponses chez les patients fumeurs était de 40 % (n = 129 patients évaluable) et de 8 % chez les non-fumeurs (n = 60 patients évaluable). La durée médiane des réponses était de 31 semaines pour les tumeurs PD-L1 positives (de 0+ à 37+ semaines) et n'était pas atteinte pour les tumeurs PD-L1 négatives (de 9+ à 22+ semaines).

Reck et al. dans un essai ouvert de phase 3 ont assigné de manière aléatoire 305 patients atteints d'un CBNPC avancé non traité auparavant, avec une expression de PD-L1 sur au moins 50 % des cellules tumorales et sans mutation sensibilisante du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique ou translocation du gène de la lymphome kinase anaplasique pour recevoir soit du pembrolizumab (à une dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines ou une chimiothérapie à base de platine choisie par l'investigateur. La survie médiane sans progression était de 10,3 mois (intervalle de confiance [IC] à 95%, 6,7 à non atteint) dans le groupe pembrolizumab contre 6,0 mois (IC 95 %, 4,2 à 6,2) dans le groupe chimiothérapie (rapport de risque pour la progression de la maladie ou le décès, 0,50 ; IC à 95 %, 0,37 à 0,68 ; $P < 0.001$). Le taux estimé de

survie globale à 6 mois était de 80,2% dans le groupe pembrolizumab contre 72,4% dans le groupe chimiothérapie (hazard ratio pour le décès, 0,60

, IC 95%, 0,41 à 0,89 ; P = 0,005). Le taux de réponse était plus élevé dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (44,8 % contre 27,8 %), la durée médiane de la réponse était plus longue (non atteinte [intervalle, 1,9+ à 14,5+ mois] contre 6,3 mois [intervalle, 2,1+ à 12,6+]) [230].

Par ailleurs dans l'étude faite par Rivzi et al. sur 73 patients évaluable divisé en plusieurs cohortes, les taux de réponses dans les cohortes 2 mg/kg par trois semaines (n = 6), 10 mg/kg par trois semaines (n = 20), 10 mg/kg par deux semaines (n = 16) étaient respectivement de 33, 20 et

31 %. La survie sans progression était de 27 semaines [141].

L'étude de Herbst et al. qui a comparé le pembrolizumab et le docétaxel mené sur 1033 patients dont 345 et 343 ont reçu le pembrolizumab à dose de 2mg/kg et 10mg/kg respectivement tandis que 343 ont reçu le docétaxel a montré les résultats suivant : Dans la population totale, la survie globale médiane était de 10-4 mois avec le pembrolizumab 2 mg/kg, de 12-7 mois avec le pembrolizumab 10 mg/kg et de 8-5 mois avec le docétaxel. La survie globale était significativement plus longue avec le pembrolizumab 2 mg/kg par rapport au docétaxel et avec le pembrolizumab 10 mg/kg par rapport au docétaxel. La survie médiane sans progression était de 3 à 9 mois avec le pembrolizumab à 2 mg/kg, de 4 à 0 mois avec le pembrolizumab à 10 mg/kg et de 4 à 0 mois avec le docétaxel, sans différence significative entre les deux groupes [234].

En ce qui concerne la combinaison du pembrolizumab et de la chimiothérapie, une étude de phase 3 (KEYNOTE-189) a été entreprise comme un essai de confirmation en double aveugle du pembrolizumab et du pemetrexed comme traitement de première ligne pour les patients atteints de CBNPC non squameux [240]. Les principaux critères d'évaluation primaires de l'étude étaient la OS et la PFS. Après 10,5 mois de suivi, la OS et la PFS médianes étaient respectivement de 11,3 et 4,9 mois respectivement, dans le bras placebo-chimiothérapie et chimiothérapie et non atteintes et 8,8 mois, respectivement, dans le bras pembrolizumab-chimiothérapie, avec un hasard ratio (HR) de 0,49 ($P < 0,001$) et 0,52 ($P < 0,001$), respectivement.

Il convient de noter que le bénéfice en termes de durée d'exposition pour le traitement par pembrolizumab et la chimiothérapie a été observé dans les trois sous-groupes basés sur le TPS PD-L1, le taux de survie globale à 1 an pour les patients ayant un TPS de $< 1\%$, $1-49\%$ ou $\geq 50\%$ étant de $61,7\%$, $71,5\%$ et 73% respectivement pour la thérapie combinée, par rapport à des valeurs de $52,2\%$, $50,9\%$, et $48,1\%$, respectivement, pour la chimiothérapie avec placebo.

Le traitement de première ligne avec l'association de pembrolizumab et une chimiothérapie (carboplatine plus soit paclitaxel ou nanoparticules liées à l'albumine [nab]-paclitaxel) a également été évalué par rapport à la chimiothérapie seule dans un essai de phase pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (KEYNOTE-407) [241]. Un total de 559 patients a été randomisé selon un ratio de 2:1 pour recevoir une chimiothérapie plus le pembrolizumab ou un placebo. Les deux OS (médiane de 15,9 vs. 11,3 mois ; HR de 0,64 avec un intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,49-0,85 ; $P = 0,0008$) et la SSP (médiane de 6,4 vs. 4,8 mois ; HR de 0,56 avec un IC à 95 % de 0,45-0,70 ; $P < 0,001$) ont été significativement prolongées dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo. L'avantage de la thérapie combinée était apparent quel que soit le niveau d'expression de PD-L1.

3.2.3 Pembrolizumab dans le cancer de la vessie :

Parmi les patients de notre étude 2 avaient un cancer de la vessie métastatique et ont reçu le pembrolizumab à dose de 200mg/3 semaines dont 1 a reçu 3 cycles tandis que l'autre a reçu 6 cycles. On a noté après 3 cycles une progression chez le 1^{er} patient et une réponse partielle chez le 2^{ème} qui après 6 cycles a présenté une progression. Les 2 patients sont vivants.

Bellmunt et al. ont comparé le pembrolizumab et la chimiothérapie dans le carcinome urothéliale avancé. La médiane de la survie globale dans la population totale était de 10,3 mois (intervalle de confiance

[IC] à 95 %, 8,0 à 11,8) dans le groupe pembrolizumab, contre 7,4 mois (IC à 95 %, 6,1 à 8,3) dans le groupe chimiothérapie (rapport de risque pour le décès, 0,73 ; IC à 95 %, 0,59 à 0,5 ; P = 0,002). La médiane de survie globale parmi les patients qui avaient un score positif combiné PD-L1 tumoral de 10 % ou plus était de 8,0 mois (IC à 95 %,

5,0 à 12,3) dans le groupe pembrolizumab, contre 5,2 mois (IC 95 %,

4,0 à 7,4) dans le groupe chimiothérapie (hasard ratio, 0,57 ; IC à 95%, 0,37 à 0,88 ; P = 0.005). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la durée de la survie sans progression de la maladie dans la population totale (rapport des risques de décès ou de la progression de la maladie, 0,98 ; IC à 95 %, 0,81 à 1,19 ; P = 0,42) ou parmi les patients qui avaient un score positif combiné PD-L1 de 10 % ou plus (rapport des risques, 0,89 ; IC à 95 %, 0,61 à 1,28 ; p = 0,42) [233].

3.3 L'atézolizumab :

L'atézolizumab a été administré dans notre étude à 2 patients ayant un cancer de poumon à petites cellules (CPC) à dose de 1200mg/ 3 semaines. Après avoir totalisé 3 cycles nous avons noté une progression chez les 2 patients. Le taux de survie était à 0%.

L'étude menée par Pujol et al. comparant l'atézolizumab et la chimiothérapie dans le CPC a présenté les résultats suivants : Au total, 73 patients ont été randomisés (atezolizumab. n = 49 ; chimiothérapie n = 24). A 6 semaines, 1 des 43 patients éligibles pour l'atézolizumab a obtenu une réponse objective (2,3 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,0-6,8), tandis que 8 autres avaient une maladie stable (taux de contrôle de la maladie de 20,9 % ; IC à 95 % : 8,8 -33,1). Parmi les patients éligibles pour la chimiothérapie (n = 20), 10 % ont obtenu une réponse objective (taux de contrôle de la maladie de 65 %). La survie médiane sans progression était de 1,4 mois (IC 95 % : 1,2-1,5) avec l'atezolizumab et 4,3 mois (IC 95 % : 1,5-1,5) avec la chimiothérapie. La survie globale ne différait pas significativement entre les groupes. La survie globale médiane était de 9,5 mois contre 8,7 mois pour les groupes atezolizumab et la chimiothérapie [236].

Par ailleurs Horn et al. ont réalisé une étude où ils comparent l'association atézolizumab et chimiothérapie vs chimiothérapie + placebo. Au total, 201 patients ont été assignés de manière aléatoire au groupe atézolizumab, et 202 patients au groupe placebo. Après un suivi médian de 13,9 mois, la survie globale médiane était de 12,3 mois dans le groupe atezolizumab et de 10,3 mois dans le groupe placebo (hasard ratio pour le décès, 0,70 ; intervalle de confiance [IC] à 95%, 0,54 à 0,91 ; P = 0,007). La survie médiane sans progression était de 5,2 mois et de 4,3 mois, respectivement (hasard ratio pour la progression de la maladie ou le décès, 0,77 ; IC à 95%, 0,62 à 0,96 ; P = 0,02 [242].

3.4 Les effets secondaires :

Différentes toxicités ont été notées chez les patients de notre étude variant entre grade 1 et 3. Les patients sous atézolizumab ont présenté le moins d'effets indésirables se limitant uniquement au grade 1. Le taux de toxicité observé chez les patients sous l'association pembrolizumab + chimiothérapie est plus important que celui observé chez les patients sous pembrolizumab seul avec des effets indésirables plus sévère (grade 3) chez 66,6% des patients versus 18,1%.

Dans la littérature, L'immunotoxicité induite par le pembrolizumab a été rapportée dès les essais de phase I, touchant environ 80 % des patients traités, le plus souvent de façon peu sévère (grades 1 ou 2). Les effets secondaires sévères (grades 3 et 4) étaient rapportés chez moins de 10 % des patients. L'exposition antérieure à l'ipilimumab ne favorisait pas le risque d'immunotoxicité de même que l'augmentation de dose à 10 mg/kg versus 2 mg/kg [243]. Les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient l'asthénie, le prurit et les éruptions cutanées, et les diarrhées, chez environ 35 %, 20 % et 15 % des patients traités. Aucun décès n'a été rapporté. Les essais de phase II et III ont confirmé ces résultats [244].

Les toxicités observées chez les 559 patients admis dans l'étude phase 3 mené par Paz-Ares et al. comparant la chimiothérapie et l'association pembrolizumab + chimio étaient plus fréquente et plus sévère chez le groupe sous thérapie combinée (6,5 % vs. 2,1 % pour tout grade ; 2,1 % vs. 1,1% de grade ≥ 3).

Dans le tableau ci dessous nous avons comparé la fréquence des différentes toxicités apparue au cours de notre étude quel que soit la molécule administrée aux résultats décrits dans la littérature.

Tableau XV : les principaux effets secondaires décrits dans la littérature comparés à notre étude [245]

Les toxicités	Fréquence dans la littérature	Fréquence dans notre série
Cutanéomuqueuse	40%	52,6%
Digestive	≤ 33%	79%
Hépatique	Moins de 5%	58%
Endocrinienne	5-10%	26,3%
Pulmonaire	3%	26,3%
Rhumatologique	5-10%	16%
Rénale	2-4%	26,3%
Neurologique	< 5%	10,5%
Cardiaque	< 1%	16%
Hématologique	0,5% (>80% grade 3-4)	52,6% (10% grade 3)
Oculaire	< 1%	10,5%

Nous remarquons que la fréquence des toxicités varie entre notre étude et les données de la littérature avec des taux de toxicités digestives, hépatiques, pulmonaires, rénales et hématologiques très élevés chez nos patients par rapport aux taux rapportés par la littérature.

La prise en charge des effets indésirables des immunothérapies repose avant tout sur le traitement symptomatique puis l'arrêt des ICP en association avec une corticothérapie systémique et les immunosuppresseurs de type anti-TNF en cas de persistance de l'effet indésirable (tableau). L'immunothérapie sera suspendue à partir du grade 2, et un arrêt définitif s'impose pour un effet indésirable de grade 4 ou grade 3 récurrent, ou un effet indésirable de grade 2 non résolutif sous corticothérapie (en dehors des endocrinopathies sous traitement hormonal substitutif). Un avis spécialisé est recommandé pour les stades 3 et 4. La reprise des ICP est possible après obtention d'une immunotoxicité de grade 1 ou 2 avec si possible, une dose inférieure à 10mg/j d'équivalent prednisone. En effet, les doses supérieures de corticoïdes sont considérées comme étant immuno-suppressives et donc susceptibles de diminuer l'efficacité des ICP [244].

Tableau XVI : Gestion générale des effets indésirables des ICP en fonction du grade de sévérité, hors effets secondaires cutanés ou endocriniens

Grade de sévérité	Action	Conduite à tenir
1	Poursuite des ICP	Surveillance
	Traitement des symptômes	Si aggravation, classer en grade 2, 3 ou 4
2	Suspendre les ICP	Reprendre les ICP après résolution des symptômes
	Traitement des symptômes	ou grade 1
	Corticostéroïdes (0,5–1 mg/kg/j)	Si inefficace ou aggravation, classer en grade 3
3-4	Arrêt définitif des ICP	Poursuite des corticostéroïdes jusqu'à obtention de
	Hospitalisation Corticostéroïdes (1–2 mg/kg/j)	grade 1 Si inefficace après 3–5 j, envisager immunosuppresseurs ou anti-TNF.



Conclusion

Le cancer est l'une des maladies les plus mortelles du monde moderne. La démonstration de l'implication du système immunitaire dans le contrôle des tumeurs conduit naturellement à la mise en place de stratégies d'immunothérapies pour lutter contre le cancer.

Un moyen extrêmement prometteur de parvenir à une immunité anticancéreuse consiste à bloquer les voies des points de contrôle immunitaires, mécanismes adoptés par les cellules cancéreuses pour se déguiser en composants ordinaires du corps humain.

La thérapie impliquant les inhibiteurs des check-points immunitaires a révolutionné le traitement de plusieurs tumeurs malignes métastatiques dont le mélanome, le CBNPC, les tumeurs urothéliales... De nombreux articles de synthèse ont décrit cette classe thérapeutique qui fait actuellement l'objet d'une évaluation clinique approfondie. Cependant, si le blocage des points de contrôle est universellement efficace contre un large éventail de types de cancer et n'est généralement pas limité par le statut mutationnel de certains gènes, seule une minorité de patients obtient une réponse complète sans oublier les différentes toxicités induites par ce type de traitement. Devant l'absence de facteurs de risque clairement identifiés, la connaissance des manifestations cliniques des toxicités associées aux ICI est essentielle au diagnostic rapide et à la gestion de ces effets indésirables potentiellement graves.

Notre travail a étudié l'efficacité et les différentes toxicités des différents inhibiteurs des checkpoints immunitaires.

Les données suggèrent une nette augmentation du taux de survie chez les patients qui ont reçu les ICI. Le taux de réponse partielle et complète varie d'une molécule à l'autre, néanmoins les résultats restent prometteurs.

Ceci nous amènent à conclure que les ICI constituent pour les patients ayant des tumeurs métastatiques une option thérapeutique permettant ainsi d'offrir de meilleurs résultats fonctionnels et de qualité de vie. Toutefois le profil des risques par rapport aux avantages est complexe et nécessite plus d'étude.



RÉSUMÉ

Titre : l'expérience de l'hôpital militaire Mohamed V dans l'utilisation des inhibiteurs des checkpoints immunitaires en oncologie

Auteur : ZEKHNINI Rajae

Mots clés : Immunothérapie, inhibiteurs des checkpoints immunitaires, oncologie

Notre travail est une étude rétrospective concernant les inhibiteurs des checkpoints immunitaires, une classe thérapeutique qui a révolutionné le domaine de l'oncologie médicale et a fait l'objet de plusieurs études durant cette décennie.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs des checkpoints immunitaires dans le traitement des tumeurs métastatiques et d'étudier les différents effets secondaires de ces médicaments.

Nous avons inclus dans cette série de cas 19 patients dont 17 ont reçu le pembrolizumab et 2 ont été traité par l'atézolizumab au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire de rabat sur une période de 2 ans (du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2020).

Le diagnostic d'admission était variable : carcinome bronchique non à petite cellule, mélanome, vessie..., le CBNP étant le plus fréquent 63%.

Les 2 protocoles utilisés sont : pembrolizumab 200mg/ 3 semaines et atézolizumab 1200mg/ 3 semaines.

Nous avons comparé l'évolution des différents patients après 3 cycles puis après 6 cycles ainsi que les effets indésirables apparus.

11 patients (58%) ont reçu le pembrolizumab, 2 patients (10,5%) ont reçus l'atézolizumab et 6 patients (31,5%) ont reçu l'association du pembrolizumab et la chimiothérapie. Le taux de réponse après 3 cycles chez les patients sous différents protocoles est de 15,8% tandis qu'il est de 5,3% après 6 cycles.

Les effets indésirables apparus ont varié du grade 1 au grade 3 avec un taux et une gravité plus importants chez les patients sous association par rapport à ceux sous monothérapie.

Le taux de survie globale dans notre étude est de 52,6%.

En conclusion, les inhibiteurs des checkpoints immunitaires représentent une classe thérapeutique qui a bouleversé le pronostic en oncologie.

ABSTRACT

Title: The experience of the Mohamed V military hospital in the use of immune checkpoint inhibitors in oncology.

Author: ZEKHNINI Rajae

Key words: Immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, oncology

Our work is a retrospective study concerning immune checkpoint inhibitors, a therapeutic class that has revolutionized the field of medical oncology and has been the subject of several studies during this decade.

The aim of our study is to evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic tumors and to study the different side effects of these drugs.

We included in this case series 19 patients, 17 of whom received pembrolizumab and 2 were treated with atezolizumab in the oncology department of the military hospital of rabat over a period of 2 years (from January 1, 2019 to December 31, 2020).

The admission diagnosis was variable: non-small cell bronchial carcinoma, melanoma, bladder..., CBNP being the most frequent 63%.

The 2 protocols used were: pembrolizumab 200mg/ 3 weeks and atezolizumab 1200mg/ 3 weeks.

We compared the evolution of the different patients after 3 cycles and then after 6 cycles as well as the adverse events that occurred.

11 patients (58%) received pembrolizumab, 2 patients (10.5%) received atezolizumab and 6 patients (31.5%) received the combination of pembrolizumab and chemotherapy. The response rate after 3 cycles for patients on the different protocols was 15.8% while it was 5.3% after 6 cycles.

Adverse events ranged from grade 1 to grade 3 with a higher rate and severity in patients on combination therapy compared to those on monotherapy.

The overall survival rate in our study was 52.6%.

In conclusion, immune checkpoint inhibitors represent a therapeutic class that has revolutionized prognosis in oncology.

ملخص

العنوان: تجربة المستشفى العسكري محمد الخامس في استخدام مثبطات الحاجز المناعي في علاج الأورام

الكاتب: الزخني رجا

الكلمات المفتاحية: الخبرة، مثبطات نقاط التفتيش المناعي، علم الأورام

عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي لمثبطات نقاط التفتيش المناعية، وهي فئة من العلاجات أحدثت ثورة في مجال طب الأورام وكان موضوع العديد من الدراسات خلال هذا العقد .

الهدف من دراستنا هو تقييم فعالية مثبطات نقطة التفتيش المناعية في علاج الأورام النقيلية ودراسة الآثار الجانبية المختلفة لهذه الأدوية.

أدرجنا في هذه السلسلة من الحالات 19 مريضاً، 17 منهم عولجوا ببيمبروليزوماب وعولج اثنان بأيزوليزوماب في قسم الأورام بالمستشفى العسكري بالرباط على مدى عامين (من 1 يناير 2019 حتى 31 ديسمبر 2020) .

كان تشخيص القبول متغيراً: سرطان الشعب الهوائية ذو الخلايا غير الصغيرة، سرطان الجلد ، المثانة ، وما إلى ذلك ، وكان سرطان الشعب الهوائية ذو الخلايا غير الصغيرة هو الأكثر شيوعاً بنسبة 63٪.

البروتوكولات المستخدمة هي: بيمبروليزوماب 200 مجم / 3 أسابيع وأتيزوليزوماب 1200 مجم / 3 أسابيع .

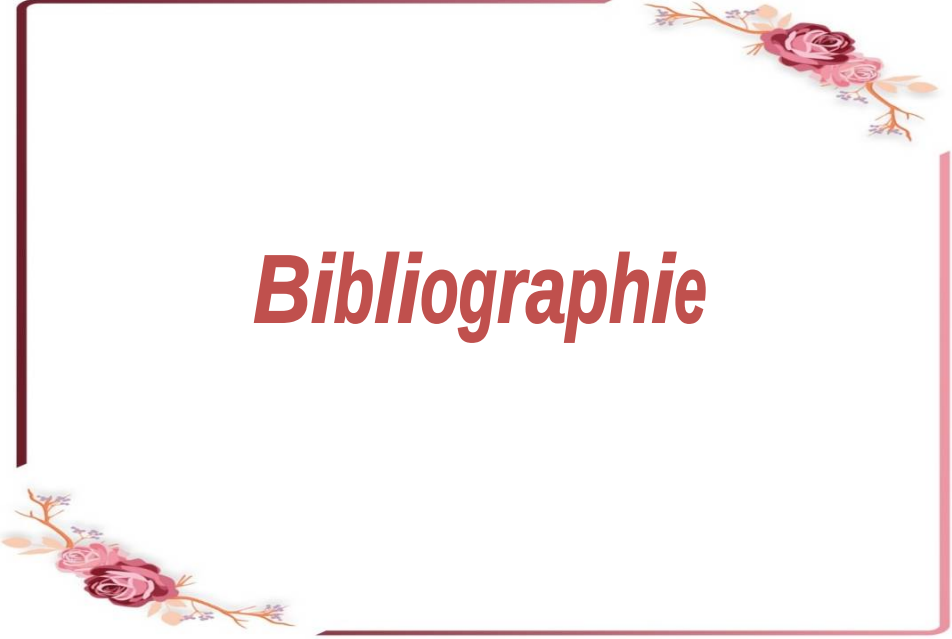
قارنا تطور مختلف المرضى بعد 3 دورات ثم بعد 6 دورات وكذلك الآثار غير المرغوب فيها التي ظهرت.

تلقى 11 مريضاً (58٪) بيمبروليزوماب ، مريضان (10.5٪) تلقوا أيزوليزوماب و 6 مرضى (31.5٪) تلقوا مزيج بيمبروليزوماب والعلاج الكيميائي .معدل الاستجابة بعد 3 دورات في المرضى الخاضعين لبروتوكولات مختلفة هو 15.8٪ بينما هو 5.3٪ بعد 6 دورات .

تفاوتت التأثيرات غير المرغوبة التي ظهرت من الدرجة الأولى إلى الدرجة الثالثة مع معدل وشدة أكبر في المرضى الذين يتناولون العلاج المزدوج أكثر من أولئك الذين يخضعون للعلاج الأحادي.

معدل البقاء الإجمالي في دراستنا هو 52.6٪.

في الختام، تمثل مثبطات نقطة التفتيش المناعية فئة علاجية غيرت التنبؤ في علم الأورام.



Bibliographie

- [1] « [Toxicity of immune checkpoints inhibitors] - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213624/> (consulté le nov. 03, 2021).
- [2] E. Vivier *et al.*, « Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells », *Science*, vol. 331, n° 6013, p. 44-49, janv. 2011, doi: 10.1126/science.1198687.
- [3] R. Warrington, W. Watson, H. L. Kim, et F. R. Antonetti, « An introduction to immunology and immunopathology », *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, vol. 7, n° S1, p. S1, déc. 2011, doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S1.
- [4] « Dossier_At-3_2015.pdf ». Consulté le: janv. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://html5.ens-lyon.fr/Acces/FormaVie/20150205/Ateliers/Dossier_At-3_2015.pdf
- [5] M.-S. Doutre, « Le système immunitaire cutané », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 136, p. S257-S262, oct. 2009, doi: 10.1016/S0151-9638(09)72529-3.
- [6] L. Mestecky, Lamme ME, et Strober W, *Mucosal Immunology*, 3rd éd. 2005.
- [7] F. Anjuère et C. Czerkinsky, « Immunité muqueuse et vaccination », *médecine/sciences*, vol. 23, n° 4, p. 371-378, avr. 2007, doi: 10.1051/medsci/2007234371.
- [8] K. Liu et M. C. Nussenzweig, « Origin and development of dendritic cells », *Immunol. Rev.*, vol. 234, n° 1, p. 45-54, mars 2010, doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00879.x.
- [9] F. Geissmann, M. G. Manz, S. Jung, M. H. Sieweke, M. Merad, et K. Ley, « Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells », *Science*, vol. 327, n° 5966, p. 656-661, févr. 2010, doi: 10.1126/science.1178331.

- [10] U. Sela, P. Olds, A. Park, S. J. Schlesinger, et R. M. Steinman, « Dendritic cells induce antigen-specific regulatory T cells that prevent graft versus host disease and persist in mice », *J. Exp. Med.*, vol. 208, n° 12, p. 2489-2496, nov. 2011, doi: 10.1084/jem.20110466.
- [11] S. H. Naik *et al.*, « Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo », *Nat. Immunol.*, vol. 8, n° 11, p. 1217-1226, nov. 2007, doi: 10.1038/ni1522.
- [12] M. Bogunovic *et al.*, « Origin of the Lamina Propria Dendritic Cell Network », *Immunity*, vol. 31, n° 3, p. 513-525, sept. 2009, doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.010.
- [13] F. Ginhoux *et al.*, « The origin and development of nonlymphoid tissue CD103⁺ DCs », *J. Exp. Med.*, vol. 206, n° 13, p. 3115-3130, déc. 2009, doi: 10.1084/jem.20091756.
- [14] K. Liu *et al.*, « In Vivo Analysis of Dendritic Cell Development and Homeostasis », *Science*, p. 1170540, mars 2009, doi: 10.1126/science.1170540.
- [15] A. Waisman, D. Lukas, B. E. Clausen, et N. Yogev, « Dendritic cells as gatekeepers of tolerance », *Semin. Immunopathol.*, vol. 39, n° 2, p. 153-163, févr. 2017, doi: 10.1007/s00281-016-0583-z.
- [16] R. M. Steinman et J. Banchereau, « Taking dendritic cells into medicine », *Nature*, vol. 449, n° 7161, p. 419-426, sept. 2007, doi: 10.1038/nature06175.
- [17] M. Hansen et M. H. Andersen, « The role of dendritic cells in cancer », *Semin. Immunopathol.*, vol. 39, n° 3, p. 307-316, avr. 2017, doi: 10.1007/s00281-016-0592-y.

- [18] G. Genard *et al.*, « Proton irradiation orchestrates macrophage reprogramming through NFκB signaling », *Cell Death Dis.*, vol. 9, n° 7, p. 728, juill. 2018, doi: 10.1038/s41419-018-0757-9.
- [19] B. Tan *et al.*, « Inhibition of Rspo-Lgr4 Facilitates Checkpoint Blockade Therapy by Switching Macrophage Polarization », *Cancer Res.*, vol. 78, n° 17, p. 4929-4942, sept. 2018, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0152.
- [20] W. Xiang *et al.*, « Monoacylglycerol lipase regulates cannabinoid receptor 2-dependent macrophage activation and cancer progression », *Nat. Commun.*, vol. 9, n° 1, p. 2574, déc. 2018, doi: 10.1038/s41467-018-04999-8.
- [21] E. Peranzoni *et al.*, « Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 115, n° 17, p. E4041-E4050, avr. 2018, doi: 10.1073/pnas.1720948115.
- [22] C. Fauriat, E. O. Long, H.-G. Ljunggren, et Y. T. Bryceson, « Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition », *Blood*, vol. 115, n° 11, p. 2167-2176, mars 2010, doi: 10.1182/blood-2009-08-238469.
- [23] T. Walzer et E. Vivier, « G-protein-coupled receptors in control of natural killer cell migration », *Trends Immunol.*, vol. 32, n° 10, p. 486-492, oct. 2011, doi: 10.1016/j.it.2011.05.002.
- [24] É. Narni-Mancinelli, S. Ugolini, et É. Vivier, « Les cellules *natural killer*: Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 4, p. 389-395, avr. 2013, doi: 10.1051/medsci/2013294012.
- [25] F. A. Bonilla et H. C. Oettgen, « Adaptive immunity », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, n° 2, p. S33-S40, févr. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017.

- [26] F. Broere, S. G. Apasov, M. V. Sitkovsky, et W. van Eden, « A2 T cell subsets and T cell-mediated immunity », in *Principles of Immunopharmacology*, F. P. Nijkamp et M. J. Parnham, Éd. Basel: Birkhäuser Basel, 2011, p. 15-27. doi: 10.1007/978-3-0346-0136-8_2.
- [27] C. Hivroz, K. Chemin, M. Tourret, et A. Bohineust, « Crosstalk between T Lymphocytes and Dendritic Cells », *Crit. Rev. Immunol.*, vol. 32, n° 2, p. 139-155, 2012, doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i2.30.
- [28] F. Annunziato, C. Romagnani, et S. Romagnani, « The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 135, n° 3, p. 626-635, mars 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- [29] M. K. L. MacLeod, J. W. Kappler, et P. Marrack, « Memory CD4 T cells: generation, reactivation and re-assignment », *Immunology*, vol. 130, n° 1, p. 10-15, mai 2010, doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03260.x.
- [30] K. Hirahara et T. Nakayama, « CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the T_h 1/T_h 2 paradigm », *Int. Immunol.*, vol. 28, n° 4, p. 163-171, avr. 2016, doi: 10.1093/intimm/dxw006.
- [31] J. Zhu, H. Yamane, et W. E. Paul, « Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 28, n° 1, p. 445-489, mars 2010, doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212.
- [32] N. Janikashvili, T. Chikovani, S. Audia, B. Bonnotte, et N. Larmonier, « T Lymphocyte Plasticity in Autoimmunity and Cancer », *BioMed Res. Int.*, vol. 2015, p. 1-2, 2015, doi: 10.1155/2015/540750.
- [33] M. Yadav, S. Stephan, et J. A. Bluestone, « Peripherally Induced Tregs – Role in Immune Homeostasis and Autoimmunity », *Front. Immunol.*, vol. 4, 2013, doi: 10.3389/fimmu.2013.00232.

- [34] D. L. Farber, N. A. Yudanin, et N. P. Restifo, « Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 14, n° 1, p. 24-35, janv. 2014, doi: 10.1038/nri3567.
- [35] H.-W. Mittrücker, A. Visekruna, et M. Huber, « Heterogeneity in the Differentiation and Function of CD8⁺ T Cells », *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, vol. 62, n° 6, p. 449-458, déc. 2014, doi: 10.1007/s00005-014-0293-y.
- [36] J. L. Perez-Gracia, S. Labiano, M. E. Rodriguez-Ruiz, M. F. Sanmamed, et I. Melero, « Orchestrating immune check-point blockade for cancer immunotherapy in combinations », *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 27, p. 89-97, avr. 2014, doi: 10.1016/j.coi.2014.01.002.
- [37] S. C. Wei, C. R. Duffy, et J. P. Allison, « Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy », *Cancer Discov.*, vol. 8, n° 9, p. 1069-1086, sept. 2018, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367.
- [38] J. B. Chung, M. Silverman, et J. G. Monroe, « Transitional B cells: step by step towards immune competence », *Trends Immunol.*, vol. 24, n° 6, p. 342-348, juin 2003, doi: 10.1016/S1471-4906(03)00119-4.
- [39] E. J. Colbeck, A. Ager, A. Gallimore, et G. W. Jones, « Tertiary Lymphoid Structures in Cancer: Drivers of Antitumor Immunity, Immunosuppression, or Bystander Sentinels in Disease? », *Front. Immunol.*, vol. 8, p. 1830, déc. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.01830.
- [40] F. Petitprez *et al.*, « B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma », *Nature*, vol. 577, n° 7791, p. 556-560, janv. 2020, doi: 10.1038/s41586-019-1906-8.

- [41] C. Germain *et al.*, « Presence of B Cells in Tertiary Lymphoid Structures Is Associated with a Protective Immunity in Patients with Lung Cancer », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 189, n° 7, p. 832-844, avr. 2014, doi: 10.1164/rccm.201309-1611OC.
- [42] B. H. Nelson, « CD20⁺ B Cells: The Other Tumor-Infiltrating Lymphocytes », *J. Immunol.*, vol. 185, n° 9, p. 4977-4982, nov. 2010, doi: 10.4049/jimmunol.1001323.
- [43] D. J. DiLillo, K. Yanaba, et T. F. Tedder, « B Cells Are Required for Optimal CD4⁺ and CD8⁺ T Cell Tumor Immunity: Therapeutic B Cell Depletion Enhances B16 Melanoma Growth in Mice », *J. Immunol.*, vol. 184, n° 7, p. 4006-4016, avr. 2010, doi: 10.4049/jimmunol.0903009.
- [44] T.-T. Tan et L. M. Coussens, « Humoral immunity, inflammation and cancer », *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 19, n° 2, p. 209-216, avr. 2007, doi: 10.1016/j.coi.2007.01.001.
- [45] « Promotion of Tumor Invasion by Cooperation of Granulocytes and Macrophages Activated by Anti-tumor Antibodies | Elsevier Enhanced Reader ».
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1476558699800177?token=EC1B811B6511D59D72B9AF144DA3D22421600F8ECC0DD6B271955E728971070E3BDC1D9FD82F729EB86E82111A344E9C> (consulté le janv. 20, 2021).
- [46] M. Ammirante, J.-L. Luo, S. Grivennikov, S. Nedospasov, et M. Karin, « B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer », *Nature*, vol. 464, n° 7286, p. 302-305, mars 2010, doi: 10.1038/nature08782.

- [47] D. G. DeNardo, P. Andreu, et L. M. Coussens, « Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity », *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 29, n° 2, p. 309-316, juin 2010, doi: 10.1007/s10555-010-9223-6.
- [48] P. Simsa, J.-L. Teillaud, D. I. Stott, J. Tóth, et B. Kotlan, « Tumor-infiltrating B cell immunoglobulin variable region gene usage in invasive ductal breast carcinoma », *Pathol. Oncol. Res.*, vol. 11, n° 2, p. 92-97, juin 2005, doi: 10.1007/BF02893374.
- [49] M. Schmidt *et al.*, « The Humoral Immune System Has a Key Prognostic Impact in Node-Negative Breast Cancer », *Cancer Res.*, vol. 68, n° 13, p. 5405-5413, juill. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5206.
- [50] G. P. Dunn, L. J. Old, et R. D. Schreiber, « The Three Es of Cancer Immunoediting », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 22, n° 1, p. 329-360, avr. 2004, doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
- [51] V. Shankaran *et al.*, « IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity », *Nature*, vol. 410, n° 6832, p. 1107-1111, avr. 2001, doi: 10.1038/35074122.
- [52] G. P. Dunn, A. T. Bruce, H. Ikeda, L. J. Old, et R. D. Schreiber, « Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape », *Nat. Immunol.*, vol. 3, n° 11, p. 991-998, nov. 2002, doi: 10.1038/ni1102-991.
- [53] G. Stallone *et al.*, « Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 13, p. 1317-1323, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMoa042831.

- [54] F. Pagès, J. Galon, M.-C. Dieu-Nosjean, E. Tartour, C. Sautès-Fridman, et W.-H. Fridman, « Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored », *Oncogene*, vol. 29, n° 8, p. 1093-1102, févr. 2010, doi: 10.1038/onc.2009.416.
- [55] R. D. Schreiber, L. J. Old, et M. J. Smyth, « Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion », *Science*, vol. 331, n° 6024, p. 1565-1570, mars 2011, doi: 10.1126/science.1203486.
- [56] M. D. Vesely, M. H. Kershaw, R. D. Schreiber, et M. J. Smyth, « Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 29, n° 1, p. 235-271, avr. 2011, doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
- [57] G. P. Dunn, L. J. Old, et R. D. Schreiber, « The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting », *Immunity*, vol. 21, n° 2, p. 137-148, août 2004, doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
- [58] H. T. Khong et N. P. Restifo, « Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes », *Nat. Immunol.*, vol. 3, n° 11, p. 999-1005, nov. 2002, doi: 10.1038/ni1102-999.
- [59] D. S. Chen et I. Mellman, « Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle », *Immunity*, vol. 39, n° 1, p. 1-10, juill. 2013, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [60] D. M. Pardoll, « The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 12, n° 4, p. 252-264, avr. 2012, doi: 10.1038/nrc3239.
- [61] S. Champiat et A. Marabelle, « Checkpoint immunologique comme cible thérapeutique », *Oncologie*, vol. 17, n° 9, p. 354-371, sept. 2015, doi: 10.1007/s10269-015-2544-x.

- [62] L. S. K. Walker et D. M. Sansom, « Confusing signals: Recent progress in CTLA-4 biology », *Trends Immunol.*, vol. 36, n° 2, p. 63-70, févr. 2015, doi: 10.1016/j.it.2014.12.001.
- [63] J.-F. Brunet *et al.*, « A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4 », *Nature*, vol. 328, n° 6127, p. 267-270, juill. 1987, doi: 10.1038/328267a0.
- [64] P. S. Linsley, W. Brady, M. Urnes, L. S. Grosmaire, N. K. Damle, et J. A. Ledbetter, « CTLA4 Is a Second Receptor for the B Cell Activation Antigen B7 », p. 9.
- [65] P. S. Linsley *et al.*, « Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes », *J. Exp. Med.*, vol. 176, n° 6, p. 1595-1604, déc. 1992, doi: 10.1084/jem.176.6.1595.
- [66] M. F. Krummel et J. P. Allison, « CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation », *J. Exp. Med.*, vol. 182, n° 2, p. 459-465, août 1995, doi: 10.1084/jem.182.2.459.
- [67] E. A. Tivol, F. Borriello, A. N. Schweitzer, W. P. Lynch, J. A. Bluestone, et A. H. Sharpe, « Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4 », *Immunity*, vol. 3, n° 5, p. 541-547, nov. 1995, doi: 10.1016/1074-7613(95)90125-6.
- [68] T. Takahashi *et al.*, « Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. », *Int. Immunol.*, vol. 10, n° 12, p. 1969-1980, déc. 1998, doi: 10.1093/intimm/10.12.1969.

- [69] S. Read, V. Malmström, et F. Powrie, « Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+)CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation », *J. Exp. Med.*, vol. 192, n° 2, p. 295-302, juill. 2000, doi: 10.1084/jem.192.2.295.
- [70] T. L. Walunas *et al.*, « CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation », *Immunity*, vol. 1, n° 5, p. 405-413, août 1994, doi: 10.1016/1074-7613(94)90071-X.
- [71] M. C. Brunner, C. A. Chambers, F. K. Chan, J. Hanke, A. Winoto, et J. P. Allison, « CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 162, n° 10, p. 5813-5820, mai 1999.
- [72] P. S. Linsley, J. L. Greene, W. Brady, J. Bajorath, J. A. Ledbetter, et R. Peach, « Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors », *Immunity*, vol. 1, n° 9, p. 793-801, déc. 1994, doi: 10.1016/S1074-7613(94)80021-9.
- [73] P. A. van der Merwe, D. L. Bodian, S. Daenke, P. Linsley, et S. J. Davis, « CD80 (B7-1) Binds Both CD28 and CTLA-4 with a Low Affinity and Very Fast Kinetics », *J. Exp. Med.*, vol. 185, n° 3, p. 393-404, févr. 1997, doi: 10.1084/jem.185.3.393.
- [74] L. L. Lanier *et al.*, « CD80 (B7) and CD86 (B70) provide similar costimulatory signals for T cell proliferation, cytokine production, and generation of CTL », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 154, n° 1, p. 97-105, janv. 1995.
- [75] J. G. Egen et J. P. Allison, « Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Accumulation in the Immunological Synapse Is Regulated by TCR Signal Strength », p. 13.

- [76] V. Minard-Colin, « Les anticorps monoclonaux dirigés contre les checkpoints immunologiques : de nouvelles approches d'immunothérapie en oncologie », *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique*, vol. 4, n° 1, p. 5-12, mars 2016, doi: 10.1016/j.oncohp.2016.01.002.
- [77] T. Pentcheva-Hoang, J. G. Egen, K. Wojnoonski, et J. P. Allison, « B7-1 and B7-2 selectively recruit CTLA-4 and CD28 to the immunological synapse », *Immunity*, vol. 21, n° 3, p. 401-413, sept. 2004, doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.017.
- [78] L. P. Kane, P. G. Andres, K. C. Howland, A. K. Abbas, et A. Weiss, « Akt provides the CD28 costimulatory signal for up-regulation of IL-2 and IFN-gamma but not TH2 cytokines », *Nat. Immunol.*, vol. 2, n° 1, p. 37-44, janv. 2001, doi: 10.1038/83144.
- [79] F. Pagès *et al.*, « Binding of phosphatidylinositol-3-OH kinase to CD28 is required for T-cell signalling », *Nature*, vol. 369, n° 6478, p. 327-329, mai 1994, doi: 10.1038/369327a0.
- [80] C. A. Chambers, D. Cado, T. Truong, et J. P. Allison, « Thymocyte development is normal in CTLA-4-deficient mice », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, n° 17, p. 9296-9301, août 1997, doi: 10.1073/pnas.94.17.9296.
- [81] P. Waterhouse *et al.*, « Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in Ctla-4 », *Science*, vol. 270, n° 5238, p. 985-988, nov. 1995, doi: 10.1126/science.270.5238.985.
- [82] M. F. Bachmann, G. Köhler, B. Ecabert, T. W. Mak, et M. Kopf, « Cutting edge: lymphoproliferative disease in the absence of CTLA-4 is not T cell autonomous », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 163, n° 3, p. 1128-1131, août 1999.

- [83] R. H. Friedline *et al.*, « CD4⁺ regulatory T cells require CTLA-4 for the maintenance of systemic tolerance », *J. Exp. Med.*, vol. 206, n° 2, p. 421-434, févr. 2009, doi: 10.1084/jem.20081811.
- [84] S. Read *et al.*, « Blockade of CTLA-4 on CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells Abrogates Their Function In Vivo », *J. Immunol.*, vol. 177, n° 7, p. 4376-4383, oct. 2006, doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4376.
- [85] K. Wing *et al.*, « CTLA-4 Control over Foxp3⁺ Regulatory T Cell Function », *Science*, vol. 322, n° 5899, p. 271-275, oct. 2008, doi: 10.1126/science.1160062.
- [86] N. Jain, H. Nguyen, C. Chambers, et J. Kang, « Dual function of CTLA-4 in regulatory T cells and conventional T cells to prevent multiorgan autoimmunity », p. 5.
- [87] E. Corse et J. P. Allison, « Cutting Edge: CTLA-4 on Effector T Cells Inhibits In Trans », p. 6.
- [88] O. S. Qureshi *et al.*, « Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 », *Science*, vol. 332, n° 6029, p. 600-603, avr. 2011, doi: 10.1126/science.1202947.
- [89] L. S. K. Walker et D. M. Sansom, « The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 11, n° 12, p. 852-863, nov. 2011, doi: 10.1038/nri3108.
- [90] Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, et T. Honjo, « Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death », *EMBO J.*, vol. 11, n° 11, p. 3887-3895, nov. 1992.
- [91] S. H. Baumeister, G. J. Freeman, G. Dranoff, et A. H. Sharpe, « Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 34, n° 1, p. 539-573, mai 2016, doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049.

- [92] A. Ribas, « Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack », *Cancer Discov.*, vol. 5, n° 9, p. 915-919, sept. 2015, doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563.
- [93] A. Ribas et J. D. Wolchok, « Cancer immunotherapy using checkpoint blockade », *Science*, vol. 359, n° 6382, p. 1350-1355, mars 2018, doi: 10.1126/science.aar4060.
- [94] L. Shi, S. Chen, L. Yang, et Y. Li, « The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies », *J. Hematol. Oncol.*, vol. 6, n° 1, p. 74, 2013, doi: 10.1186/1756-8722-6-74.
- [95] K. M. Mahoney, P. D. Rennert, et G. J. Freeman, « Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 14, n° 8, p. 561-584, août 2015, doi: 10.1038/nrd4591.
- [96] P. N. Aguiar *et al.*, « The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis », *Immunotherapy*, vol. 8, n° 4, p. 479-488, 2016, doi: 10.2217/imt-2015-0002.
- [97] Y. Latchman *et al.*, « PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation », *Nat. Immunol.*, vol. 2, n° 3, p. 261-268, mars 2001, doi: 10.1038/85330.
- [98] G. J. Freeman *et al.*, « Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation », *J. Exp. Med.*, vol. 192, n° 7, p. 1027-1034, oct. 2000, doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
- [99] H. Dong, G. Zhu, K. Tamada, et L. Chen, « B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion », *Nat. Med.*, vol. 5, n° 12, p. 1365-1369, déc. 1999, doi: 10.1038/70932.

- [100] Y. Agata *et al.*, « Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes », *Int. Immunol.*, vol. 8, n° 5, p. 765-772, 1996, doi: 10.1093/intimm/8.5.765.
- [101] M. E. Keir *et al.*, « Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance », *J. Exp. Med.*, vol. 203, n° 4, p. 883-895, avr. 2006, doi: 10.1084/jem.20051776.
- [102] T. Yokosuka, M. Takamatsu, W. Kobayashi-Imanishi, A. Hashimoto-Tane, M. Azuma, et T. Saito, « Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 », *J. Exp. Med.*, vol. 209, n° 6, p. 1201-1217, juin 2012, doi: 10.1084/jem.20112741.
- [103] R. V. Parry *et al.*, « CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms », *Mol. Cell. Biol.*, vol. 25, n° 21, p. 9543-9553, nov. 2005, doi: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.
- [104] E. Hui *et al.*, « T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition », *Science*, vol. 355, n° 6332, p. 1428-1433, mars 2017, doi: 10.1126/science.aaf1292.
- [105] G. Rota *et al.*, « Shp-2 Is Dispensable for Establishing T Cell Exhaustion and for PD-1 Signaling In Vivo », *Cell Rep.*, vol. 23, n° 1, p. 39-49, avr. 2018, doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.026.
- [106] H. Nishimura, M. Nose, H. Hiai, N. Minato, et T. Honjo, « Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor », *Immunity*, vol. 11, n° 2, p. 141-151, août 1999, doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8.

- [107] H. Nishimura, « Autoimmune Dilated Cardiomyopathy in PD-1 Receptor-Deficient Mice », *Science*, vol. 291, n° 5502, p. 319-322, janv. 2001, doi: 10.1126/science.291.5502.319.
- [108] B. Bengsch *et al.*, « Bioenergetic Insufficiencies Due to Metabolic Alterations Regulated by the Inhibitory Receptor PD-1 Are an Early Driver of CD8(+) T Cell Exhaustion », *Immunity*, vol. 45, n° 2, p. 358-373, août 2016, doi: 10.1016/j.immuni.2016.07.008.
- [109] N. Patsoukis *et al.*, « PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation », *Nat. Commun.*, vol. 6, p. 6692, mars 2015, doi: 10.1038/ncomms7692.
- [110] M. D. Buck *et al.*, « Mitochondrial Dynamics Controls T Cell Fate through Metabolic Programming », *Cell*, vol. 166, n° 1, p. 63-76, juin 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.05.035.
- [111] « Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950003/> (consulté le janv. 25, 2021).
- [112] K. E. Pauken *et al.*, « Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade », *Science*, vol. 354, n° 6316, p. 1160-1165, déc. 2016, doi: 10.1126/science.aaf2807.
- [113] M. Philip *et al.*, « Chromatin states define tumour-specific T cell dysfunction and reprogramming », *Nature*, vol. 545, n° 7655, p. 452-456, mai 2017, doi: 10.1038/nature22367.
- [114] R. M. Kortlever *et al.*, « Myc Cooperates with Ras by Programming Inflammation and Immune Suppression », *Cell*, vol. 171, n° 6, p. 1301-1315.e14, nov. 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.11.013.

- [115] « Melanoma Cell-Intrinsic PD-1 Receptor Functions Promote Tumor Growth - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359984/> (consulté le janv. 25, 2021).
- [116] K. C. Ohaegbulam, A. Assal, E. Lazar-Molnar, Y. Yao, et X. Zang, « Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway », *Trends Mol. Med.*, vol. 21, n° 1, p. 24-33, janv. 2015, doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [117] H. O. Alsaab *et al.*, « PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome », *Front. Pharmacol.*, vol. 8, p. 561, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00561.
- [118] J. Couzin-Frankel, « Cancer Immunotherapy », *Science*, vol. 342, n° 6165, p. 1432-1433, déc. 2013, doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
- [119] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of Cancer: The Next Generation », *Cell*, vol. 144, n° 5, p. 646-674, mars 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [120] D. R. Leach, M. F. Krummel, et J. P. Allison, « Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade », *Science*, vol. 271, n° 5256, p. 1734-1736, mars 1996, doi: 10.1126/science.271.5256.1734.
- [121] E. J. Lipson et C. G. Drake, « Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma », *Clin. Cancer Res.*, vol. 17, n° 22, p. 6958-6962, nov. 2011, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1595.
- [122] V. K. Sondak, K. S. M. Smalley, R. Kudchadkar, S. Gripon, et P. Kirkpatrick, « Ipilimumab », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 10, n° 6, p. 411-412, juin 2011, doi: 10.1038/nrd3463.

- [123] M. S. Barbee, A. Ogunniyi, T. Z. Horvat, et T.-O. Dang, « Current Status and Future Directions of the Immune Checkpoint Inhibitors Ipilimumab, Pembrolizumab, and Nivolumab in Oncology », *Ann. Pharmacother.*, vol. 49, n° 8, p. 907-937, août 2015, doi: 10.1177/1060028015586218.
- [124] J. M. Michot *et al.*, « Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review », *Eur. J. Cancer*, vol. 54, p. 139-148, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [125] A. Ribas, « Tumor Immunotherapy Directed at PD-1 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 26, p. 2517-2519, juin 2012, doi: 10.1056/NEJMe1205943.
- [126] F. S. Hodi *et al.*, « Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, n° 8, p. 711-723, août 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [127] D. Schadendorf *et al.*, « Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 17, p. 1889-1894, juin 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
- [128] T. J. Lynch *et al.*, « Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin As First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, n° 17, p. 2046-2054, juin 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032.
- [129] E. D. Kwon *et al.*, « Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 7, p. 700-712, juin 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5.

- [130] B. I. Rini *et al.*, « Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma », *Cancer*, vol. 117, n° 4, p. 758-767, févr. 2011, doi: 10.1002/cncr.25639.
- [131] L. Calabrò *et al.*, « Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 11, p. 1104-1111, oct. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4.
- [132] O. Hamid *et al.*, « Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 2, p. 134-144, juill. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- [133] S. L. Topalian *et al.*, « Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 10, p. 1020-1030, avr. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- [134] D. F. McDermott *et al.*, « Long-Term Survival of Ipilimumab-Naïve Patients (Pts) with Advanced Melanoma (Mel) Treated with Nivolumab (Anti-Pd-1; Bms-936558, Ono-4538) in a Phase 1 Trial », *Ann. Oncol.*, vol. 25, p. iv375, sept. 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu344.4.
- [135] C. Robert *et al.*, « Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 4, p. 320-330, janv. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
- [136] R. J. Motzer *et al.*, « Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 13, p. 1430-1437, mai 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.59.0703.

- [137] J. R. Brahmer *et al.*, « Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 15_suppl, p. 8112-8112, mai 2014, doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8112.
- [138] S. N. Gettinger *et al.*, « First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 15_suppl, p. 8024-8024, mai 2014, doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8024.
- [139] A. Ribas *et al.*, « Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 18_suppl, p. LBA9000-LBA9000, juin 2014, doi: 10.1200/jco.2014.32.18_suppl.lba9000.
- [140] E. B. Garon *et al.*, « Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 15_suppl, p. 8020-8020, mai 2014, doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8020.
- [141] A. S. Balmanoukian *et al.*, « Safety and Clinical Activity of MK-3475 as Initial Therapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 90, n° 5, p. S1-S2, nov. 2014, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.023.
- [142] « S1-09.pdf ». Consulté le: janv. 30, 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://web.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/SABCS2014/S1-09.pdf

- [143] P. Armand *et al.*, « Disabling Immune Tolerance by Programmed Death-1 Blockade With Pidilizumab After Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of an International Phase II Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, n° 33, p. 4199-4206, nov. 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.48.3685.
- [144] P. Armand, « Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies », *Blood*, vol. 125, n° 22, p. 3393-3400, mai 2015, doi: 10.1182/blood-2015-02-567453.
- [145] J. R. Westin *et al.*, « Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 1, p. 69-77, janv. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70551-5.
- [146] « Phase 2, multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma. | Journal of Clinical Oncology ». https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9001 (consulté le janv. 30, 2021).
- [147] L. M. Francisco, P. T. Sage, et A. H. Sharpe, « The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity: PD-1 pathway, Tregs, and autoimmune diseases », *Immunol. Rev.*, vol. 236, n° 1, p. 219-242, juin 2010, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.
- [148] C. J. Langer, « Emerging Immunotherapies in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): The Role of Immune Checkpoint Inhibitors », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 38, n° 4, p. 422-430, août 2015, doi: 10.1097/COC.0000000000000059.

- [149] X. Yang et A. Ambrogelly, « Enlarging the repertoire of therapeutic monoclonal antibodies platforms: domesticating half molecule exchange to produce stable IgG4 and IgG1 bispecific antibodies », *Curr. Opin. Biotechnol.*, vol. 30, p. 225-229, déc. 2014, doi: 10.1016/j.copbio.2014.09.001.
- [150] G. Hamilton et B. Rath, « Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity », *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 17, n° 4, p. 515-523, avr. 2017, doi: 10.1080/14712598.2017.1294156.
- [151] K. Liu *et al.*, « Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy », *Cell Res.*, vol. 27, n° 1, p. 151-153, janv. 2017, doi: 10.1038/cr.2016.102.
- [152] B. Boyerinas *et al.*, « Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells », *Cancer Immunol. Res.*, vol. 3, n° 10, p. 1148-1157, oct. 2015, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0059.
- [153] K. B. Goldberg, G. M. Blumenthal, A. E. McKee, et R. Pazdur, « The FDA Oncology Center of Excellence and precision medicine », *Exp. Biol. Med.*, vol. 243, n° 3, p. 308-312, févr. 2018, doi: 10.1177/1535370217740861.
- [154] T. M. Prowell, M. R. Theoret, et R. Pazdur, « Seamless Oncology-Drug Development », *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, n° 21, p. 2001-2003, mai 2016, doi: 10.1056/NEJMp1603747.
- [155] K. Chin, V. K. Chand, et D. S. A. Nuyten, « Avelumab: clinical trial innovation and collaboration to advance anti-PD-L1 immunotherapy », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 28, n° 7, p. 1658-1666, juill. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx170.

- [156] A. B. Apolo *et al.*, « Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 19, p. 2117-2124, juill. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.71.6795.
- [157] R. Ibrahim, R. Stewart, et A. Shalabi, « PD-L1 Blockade for Cancer Treatment: MEDI4736 », *Semin. Oncol.*, vol. 42, n° 3, p. 474-483, juin 2015, doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.007.
- [158] S. Tan *et al.*, « Distinct PD-L1 binding characteristics of therapeutic monoclonal antibody durvalumab », *Protein Cell*, vol. 9, n° 1, p. 135-139, janv. 2018, doi: 10.1007/s13238-017-0412-8.
- [159] « 761069s000lbl.pdf ». Consulté le: févr. 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf
- [160] « A Phase 1/2 Study to Evaluate MEDI4736 - Tabular View - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01693562> (consulté le févr. 01, 2021).
- [161] « Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817753/> (consulté le févr. 01, 2021).
- [162] S. J. Antonia *et al.*, « Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 20, p. 1919-1929, nov. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
- [163] S. J. Antonia *et al.*, « Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 24, p. 2342-2350, déc. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1809697.

- [164] P. Schmid *et al.*, « Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 22, p. 2108-2121, nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
- [165] L. A. Emens *et al.*, « Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study », *JAMA Oncol.*, vol. 5, n° 1, p. 74, janv. 2019, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4224.
- [166] J. E. Rosenberg *et al.*, « Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial », *The Lancet*, vol. 387, n° 10031, p. 1909-1920, mai 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
- [167] H. O. Alsaab *et al.*, « PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome », *Front. Pharmacol.*, vol. 8, p. 561, août 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00561.
- [168] Q. Wang et R. Xu, « Immunotherapy-related adverse events (irAEs): extraction from FDA drug labels and comparative analysis », *JAMIA Open*, vol. 2, n° 1, p. 173-178, avr. 2019, doi: 10.1093/jamiaopen/ooy045.
- [169] G. De Velasco *et al.*, « Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients », *Cancer Immunol. Res.*, vol. 5, n° 4, p. 312-318, avr. 2017, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.
- [170] M. Delaunay *et al.*, « Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, n° 10, p. 1028-1038, déc. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.08.006.

- [171] J. M. Michot *et al.*, « Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review », *Eur. J. Cancer*, vol. 54, p. 139-148, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [172] M. A. Postow, R. Sidlow, et M. D. Hellmann, « Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 2, p. 158-168, janv. 2018, doi: 10.1056/NEJMra1703481.
- [173] J. B. A. G. Haanen *et al.*, « Corrections to “Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Ann. Oncol.*, vol. 29, p. iv264-iv266, oct. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy162.
- [174] J. R. Brahmer *et al.*, « 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.*, vol. 36, n° 17, p. 1714-1768, juin 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [175] L. A. Emens *et al.*, « Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape », *Eur. J. Cancer*, vol. 81, p. 116-129, août 2017, doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.035.
- [176] J. D. Wolchok *et al.*, « Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 14, p. 1345-1356, oct. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [177] S. J. Antonia *et al.*, « Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 7, p. 883-895, juill. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.

- [178] C. Boutros *et al.*, « Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 13, n° 8, p. 473-486, août 2016, doi: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [179] P. D. Patil, M. Burotto, et V. Velcheti, « Biomarkers for immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: current progress and the road ahead », *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 18, n° 3, p. 297-305, mars 2018, doi: 10.1080/14737159.2018.1440209.
- [180] K. Dubin *et al.*, « Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis », *Nat. Commun.*, vol. 7, n° 1, p. 10391, avr. 2016, doi: 10.1038/ncomms10391.
- [181] O. Hasan Ali *et al.*, « Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors », *Eur. J. Cancer*, vol. 107, p. 8-14, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.009.
- [182] S. Y. Lim *et al.*, « Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1–Based Immunotherapy », *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, n° 5, p. 1557-1563, mars 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
- [183] P. Momtaz *et al.*, « Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes », *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 30, p. 3454-3458, oct. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.0030.
- [184] L. Spain, S. Diem, et J. Larkin, « Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 44, p. 51-60, mars 2016, doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
- [185] V. Sibaud, « Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 19, n° 3, p. 345-361, juin 2018, doi: 10.1007/s40257-017-0336-3.

- [186] H.-E. Teulings *et al.*, « Vitiligo-Like Depigmentation in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy and Its Association With Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis », *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 7, p. 773-781, mars 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.57.4756.
- [187] T. Comont, V. Sibaud, L. Mourey, P. Cougoul, et O. Beyne-Rauzy, « Immune checkpoint inhibitor-related acral vasculitis », *J. Immunother. Cancer*, vol. 6, n° 1, p. 120, s40425-018-0443-6, déc. 2018, doi: 10.1186/s40425-018-0443-6.
- [188] A. Bertrand, M. Kostine, T. Barnetche, M.-E. Truchetet, et T. Schaefferbeke, « Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis », *BMC Med.*, vol. 13, n° 1, p. 211, déc. 2015, doi: 10.1186/s12916-015-0455-8.
- [189] A. Gupta, K. M. De Felice, E. V. Loftus, et S. Khanna, « Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 42, n° 4, p. 406-417, août 2015, doi: 10.1111/apt.13281.
- [190] J. D. Lord *et al.*, « Refractory Colitis Following Anti-CTLA4 Antibody Therapy: Analysis of Mucosal FOXP3+ T Cells », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 55, n° 5, p. 1396-1405, mai 2010, doi: 10.1007/s10620-009-0839-8.
- [191] L. Hofmann *et al.*, « Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy », *Eur. J. Cancer*, vol. 60, p. 190-209, juin 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025.
- [192] J. S. Weber, M. Postow, C. D. Lao, et D. Schadendorf, « Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents », *The Oncologist*, vol. 21, n° 10, p. 1230-1240, oct. 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0055.

- [193] S. L. Topalian *et al.*, « Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 26, p. 2443-2454, juin 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [194] N. Chaput *et al.*, « Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab », *Ann. Oncol.*, vol. 28, n° 6, p. 1368-1379, juin 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx108.
- [195] C. Coutzac *et al.*, « Colon Immune-Related Adverse Events: Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade Induce Distinct Immunopathological Entities », *J. Crohns Colitis*, vol. 11, n° 10, p. 1238-1246, oct. 2017, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx081.
- [196] E. Soularue *et al.*, « Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review », *Gut*, vol. 67, n° 11, p. 2056-2067, nov. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316948.
- [197] H. Abu-Sbeih *et al.*, « Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study », *J. Immunother. Cancer*, vol. 6, n° 1, p. 142, déc. 2018, doi: 10.1186/s40425-018-0461-4.
- [198] Y. Wang *et al.*, « Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis », *Nat. Med.*, vol. 24, n° 12, p. 1804-1808, déc. 2018, doi: 10.1038/s41591-018-0238-9.
- [199] E. De Martin *et al.*, « Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors », *J. Hepatol.*, vol. 68, n° 6, p. 1181-1190, juin 2018, doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.033.

- [200] L.-S. Chang, R. Barroso-Sousa, S. M. Tolaney, F. S. Hodi, U. B. Kaiser, et L. Min, « Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints », *Endocr. Rev.*, vol. 40, n° 1, p. 17-65, févr. 2019, doi: 10.1210/er.2018-00006.
- [201] F. Castinetti et F. Borson-Chazot, « Endocrinopathies induites par l'immunothérapie : synthèse du consensus 2018 de la Société française d'endocrinologie », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 106, n° 5, p. 492-496, mai 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.02.003.
- [202] P. Campredon *et al.*, « Incidence of thyroid dysfunctions during treatment with nivolumab for non-small cell lung cancer: Retrospective study of 105 patients », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 48, n° 4, p. e199-e207, avr. 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2018.10.019.
- [203] M. Kostine *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.*, vol. 77, n° 3, p. 393-398, mars 2018, doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257.
- [204] L. H. Calabrese, C. Calabrese, et L. C. Cappelli, « Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 14, n° 10, p. 569-579, oct. 2018, doi: 10.1038/s41584-018-0074-9.
- [205] S. Le Burel *et al.*, « Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 77, n° 3, p. 468-470, mars 2018, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210820.
- [206] J.-M. Michot *et al.*, « Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1 », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 78, n° 7, p. e67-e67, juill. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213677.

- [207] N. Yatim, C. Mateus, et P. Charles, « Sarcoidosis post-anti-PD-1 therapy, mimicking relapse of metastatic melanoma in a patient undergoing complete remission », *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, n° 2, p. 130-133, févr. 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2017.11.008.
- [208] J. Roberts *et al.*, « Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor–induced inflammatory arthritis », *Clin. Rheumatol.*, vol. 38, n° 5, p. 1513-1519, mai 2019, doi: 10.1007/s10067-019-04451-2.
- [209] M. Lidar *et al.*, « Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors », *Autoimmun. Rev.*, vol. 17, n° 3, p. 284-289, mars 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.003.
- [210] Q. Su *et al.*, « Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Front. Immunol.*, vol. 10, p. 108, févr. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00108.
- [211] J. Y. Cho *et al.*, « Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer », *Lung Cancer*, vol. 125, p. 150-156, nov. 2018, doi: 10.1016/j.lungcan.2018.09.015.
- [212] M. Delaunay *et al.*, « Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° 2, p. 1700050, août 2017, doi: 10.1183/13993003.00050-2017.
- [213] G. Faviez *et al.*, « Granulomatose sarcoïdique survenant sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, n° 9, p. 963-967, nov. 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2018.08.003.

- [214] K. Sury, M. A. Perazella, et A. C. Shirali, « Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 14, n° 9, p. 571-588, sept. 2018, doi: 10.1038/s41581-018-0035-1.
- [215] H. Izzedine *et al.*, « Renal toxicities associated with pembrolizumab », *Clin. Kidney J.*, vol. 12, n° 1, p. 81-88, févr. 2019, doi: 10.1093/ckj/sfy100.
- [216] R. Wanchoo *et al.*, « Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review », *Am. J. Nephrol.*, vol. 45, n° 2, p. 160-169, 2017, doi: 10.1159/000455014.
- [217] J. Belliere *et al.*, « Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors », *Br. J. Cancer*, vol. 115, n° 12, p. 1457-1461, déc. 2016, doi: 10.1038/bjc.2016.358.
- [218] S. Cuzzubbo *et al.*, « Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature », *Eur. J. Cancer*, vol. 73, p. 1-8, mars 2017, doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
- [219] A. Moreira *et al.*, « Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors », *Eur. J. Cancer*, vol. 106, p. 12-23, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.033.
- [220] F. Graus et J. Dalmau, « Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 9, p. 535-548, sept. 2019, doi: 10.1038/s41571-019-0194-4.
- [221] M. Touat, D. Talmasov, D. Ricard, et D. Psimaras, « Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors »:, *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 30, n° 6, p. 659-668, déc. 2017, doi: 10.1097/WCO.0000000000000503.

- [222] C. Perrinjaquet, N. Desbaillets, et A. F. Hottinger, « Neurotoxicity associated with cancer immunotherapy: immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T-cell therapy », *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 32, n° 3, p. 500-510, juin 2019, doi: 10.1097/WCO.0000000000000686.
- [223] J.-R. Hu *et al.*, « Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors », *Cardiovasc. Res.*, vol. 115, n° 5, p. 854-868, avr. 2019, doi: 10.1093/cvr/cvz026.
- [224] J.-E. Salem *et al.*, « Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study », *Lancet Oncol.*, vol. 19, n° 12, p. 1579-1589, déc. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- [225] K. Tajiri et M. Ieda, « Cardiac Complications in Immune Checkpoint Inhibition Therapy », *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 6, p. 3, janv. 2019, doi: 10.3389/fcvm.2019.00003.
- [226] M. Escudier *et al.*, « Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity », *Circulation*, vol. 136, n° 21, p. 2085-2087, nov. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- [227] J.-M. Michot *et al.*, « Fever reaction and haemophagocytic syndrome induced by immune checkpoint inhibitors », *Ann. Oncol.*, vol. 29, n° 2, p. 518-520, févr. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdx701.
- [228] N. Delanoy *et al.*, « Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study », *Lancet Haematol.*, vol. 6, n° 1, p. e48-e57, janv. 2019, doi: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3.

- [229] K. Bitton *et al.*, « Prevalence and Clinical Patterns of Ocular Complications Associated With Anti-PD-1/PD-L1 Anticancer Immunotherapy », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 202, p. 109-117, juin 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2019.02.012.
- [230] M. Reck *et al.*, « Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 19, p. 1823-1833, nov. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [231] O. Hamid *et al.*, « Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti–PD-1) in Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 2, p. 134-144, juill. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- [232] P. A. Ott *et al.*, « Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 34, p. 3823-3829, déc. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.72.5069.
- [233] J. Bellmunt *et al.*, « Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 11, p. 1015-1026, mars 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
- [234] R. S. Herbst *et al.*, « Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 387, n° 10027, p. 1540-1550, avr. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [235] C. Robert *et al.*, « Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 26, p. 2521-2532, juin 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1503093.

- [236] J.-L. Pujol *et al.*, « A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial », *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 14, n° 5, p. 903-913, mai 2019, doi: 10.1016/j.jtho.2019.01.008.
- [237] F. Passiglia *et al.*, « Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients: An indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab: Best immune-checkpoint inhibitor in pre-treated NSCLC patients », *Int. J. Cancer*, vol. 142, n° 6, p. 1277-1284, mars 2018, doi: 10.1002/ijc.31136.
- [238] C. K. Lee *et al.*, « Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR- Mutated Non-Small Cell Lung Cancer—A Meta-Analysis », *J. Thorac. Oncol.*, vol. 12, n° 2, p. 403-407, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.007.
- [239] E. B. Garon *et al.*, « Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 21, p. 2018-2028, mai 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
- [240] L. Gandhi *et al.*, « Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 22, p. 2078-2092, mai 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [241] L. Paz-Ares *et al.*, « Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 21, p. 2040-2051, nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [242] L. Horn *et al.*, « First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, n° 23, p. 2220-2229, déc. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1809064.

- [243] C. Robert *et al.*, « Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial », *The Lancet*, vol. 384, n° 9948, p. 1109-1117, sept. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
- [244] C. Jacquin-Porretaz *et al.*, « Effets secondaires des inhibiteurs de checkpoint utilisés dans le traitement des mélanomes et d'autres cancers », *Presse Médicale*, vol. 46, n° 9, p. 808-817, sept. 2017, doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.032.
- [245] T. Comont *et al.*, « Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, n° 1, p. 37-45, janv. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2019.09.005.

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.





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير وشر في جأعلا صحة مريض هدي في 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لا قيت 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: 462

سنة : 2021

تجربة المستشفى العسكري محمد الخامس في استخدام مثبطات الحاجز المناعي في علاج الأورام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة رجاء الزخيني

المزودة في 18 غشت 1997 بطبعة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : العلاج المناعي؛ مثبطات نقاط التفتيش المناعي؛ علم الأورام

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد حسن سفات أستاذ في العلاج بالأشعة
مشرف	السيد رشيد الطنز أستاذ في الأورام الطبية
عضو	السيد ابراهيم الغيساسي أستاذ في الأورام الطبية
عضو	السيدة خولة علوي السليمانى أستاذة مساعدة في الأورام الطبية
عضو	السيد طارق محفوظ أستاذ في الأورام الطبية