

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1580

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE INTERNE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Romain DUPONT**

le 28 septembre 2018

**EFFETS SECONDAIRES DES ANTI-PD1 EN CANCEROLOGIE :  
IMPLICATIONS PRONOSTIQUES ET FACTEURS PREDICTIFS**

Directeur de thèse : Pr Laurent ALRIC

**JURY**

Madame le Professeur Rosine Guimbaud	Président
Monsieur le Professeur Laurent Alric	Assesseur
Madame le Professeur Odile Beyne-Rauzy	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Delord	Assesseur
Monsieur le Docteur Florent Puisset	Suppléant



# Remerciements

En guise de préambule, je veux commencer par le commentaire suivant. J'espère pouvoir un jour exprimer toute ma gratitude à tous ceux qui seront cités plus loin –ainsi qu'à tous ceux qui ne le seront pas– par des paroles ou des actes. Les quelques lignes qui vont suivre me semblent à la fois symboliquement importantes pour marquer une étape, signifier publiquement une reconnaissance ; et dérisoires quand il s'agit de remercier une expérience, des moments de joie, une vie.

Je ne peux que commencer par remercier mes maîtres. Je vous appelle maîtres, car j'ai été –et je suis encore probablement pour toujours– votre élève en médecine, dans le meilleur sens que puisse prendre cette relation. Vous être maîtres d'un domaine de la connaissance ou d'un savoir-faire. Vous m'avez touché par votre humanité. Sans ordre particulier, je voudrais ainsi remercier tout spécialement le Pr Laurent Alric, pour son soutien et ses encouragements constants, les toulousains, Rosine Guimbaud, Laurent Sailler, Daniel Adoue, Odile Beyne-Rauzy, Guillaume Moulis, Grégory Pugnet, Leonardo Astudillo, Karen Delavigne, Pierre Cougoul, Corinne Couteau, Francis Gaches, Martin Michaud, Laurent Balardy, Clément Gaudin, Laurent Prudhomme, Sarah Khatibi, David Ribes, Antoine Huart, Marion Montastruc, Françoise Izar, les lyonnais, Florence Ader, Isabelle Durrieu, Maurice Pérol, un écossais, Sudhir Tauro. Je voudrais placer au rang de maîtres ceux qui m'ont enseigné dans des domaines connexes : Bruno Ségui, Thierry Levade, l'équipe de l'Ecole de l'INSERM, l'équipe du laboratoire de biostatistiques des hospices civils de Lyon, René-Claude Baud, Cécile et l'association Albatros à Lyon, Edith et l'équipe lyonnaise de Médecins du Monde. Je veux également rendre hommage et remercier particulièrement Philippe Causse, mon oncle. Je voudrais aussi remercier les infirmiers, infirmières, aides-soignantes, et paramédicaux qui m'ont appris le métier : vous êtes, c'est une banalité, le pilier de tout le soin ; surtout, j'aime votre regard qui, tous les jours, remet chaque chose sur ses pieds, dans l'ordre, décèle la souffrance, apaise. Je ne sais pas toujours profiter d'une belle rencontre : veuillez m'en excuser. Merci à Odile, Virginie Fabre, Nounou, Risotto, Isabelle.

Je voudrais aussi remercier tous ceux qui m'ont accompagné dans les études ou dans les stages. Je ne crois pas être un camarade facile : je vous remercie d'avoir accepté de vous approcher, et d'être restés. J'ai avec vous bien des souvenirs qui n'ont aucun rapport avec cette thèse, mais qui ne peuvent en être dissociés : la médecine nous a amenés à nous rencontrer et nous lie. Merci Marie (Piel) pour ton amour des enfants. Merci Michaël pour ton amour du bricolage en tous domaines. Merci Agnès pour ton attention constante. Merci Béné pour ce rayon de soleil le matin. Merci Vlad d'être l'homme-orchestre. Merci Hélène pour ta vitalité. Merci Kim pour ton soutien. Merci Laura pour ta bonne humeur. Merci Hugo pour

cette poignée de main avec un gant. Merci Marie (Lecann) pour ta douceur. Merci David pour ta droiture. Merci à Lucie, Florence, Marion, Richard pour cette mystérieuse alchimie du groupe. Merci à Fred, Charline, Olivier : la 2<sup>e</sup> année remonte à loin mais semble toujours aussi proche. Merci Pierre pour ces rêves partagés. Merci à Bruno, Pauline, Katherina, Xavier, Anaïs, Marion, Benoît, Alexis, Chloé, Laurent, Naïra, Ilfad, Emily, Amélie, Nesrine, Marine pour ces agréables mois passés ensemble. Merci à toute l'équipe des internistes : je me sens de votre famille, et je regrette de ne pas vous connaître mieux. Merci aussi à tous ces visages de mes études, trop vite ou trop peu aperçus, que je ne peux nommer.

Je ne sais comment remercier Martine, ma marraine. Elle ne pourra, hélas, jamais lire ces lignes. C'était comme une grande main dans laquelle on pouvait s'asseoir et attendre : il suffisait d'ouvrir les yeux, et les mystères du monde étaient là. Je voudrais pouvoir te dire moi aussi : justement, je pensais à toi.

Merci à mes parents. Je vous dois beaucoup. Merci de m'avoir donné le goût de la médecine. Merci de m'avoir permis de m'épanouir.

Merci à Pascale et Bruno. J'ai suivi votre exemple et je le suis toujours maintenant. Merci pour ce lien mystérieux.

Merci à Yves et Isabelle pour votre présence fidèle. Vous nous avez toujours accueillis, dans des conditions parfois difficiles. Merci pour tout ce que vous nous donnez.

Je ne sais comment remercier Maëlle et Lucie. Vous ne pourrez lire ces lignes dès aujourd'hui : j'en suis frustré ! Je voudrais vous dire maintenant que vous êtes le sel de ma vie. Je suis impatient de vous montrer que sans vous, rien n'aurait de sens. Pour l'heure, je vous envoie de gros gros bisoux.

Merci Anne. Si deux mots sont importants parmi les 23 655 que compte ce document, ce sont ceux-là. Le reste dépasse déjà ce que je peux écrire et mon propre entendement. Merci cent mille fois.

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
<b>P.U. Médecine générale</b>		<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		<b>P.A Médecine générale</b>	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologique	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	<b>P.U. Médecine générale</b>	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale  
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L  
Pr WOISARD Virginie

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYASSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biochimie
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila

SEPTEMBRE 2017

# Contenu

Remerciements .....	2
Abbréviations .....	11
1. Introduction .....	13
1.1. Revue générale de la littérature .....	13
1.1.1. Les anticorps anti-PD1 restaurent l'immunité antitumorale et entraînent des effets secondaires immunologiques .....	13
1.1.2. Le mélanome malin.....	16
1.1.3. Le carcinome bronchique non à petites cellules. ....	18
1.1.4. Les effets secondaires immunologiques en pratique .....	19
1.2. Étude personnelle : situation du sujet et objectifs .....	21
2. Patients et méthodes .....	23
2.1. Population d'étude.....	23
2.2. Prise en charge et collecte des données .....	23
2.2.1. Identification des patients .....	23
2.2.2. Données initiales et traitement.....	24
2.2.3. Suivi .....	24
2.2.4. Collecte des données : en pratique.....	26
2.3. Critères de jugement.....	26
2.4. Statistiques.....	26
2.5. Ethique.....	27
2.6. Analyse du groupe HLA.....	27
3. Résultats .....	28
3.1. Description de la population.....	28
3.1.1. Population d'étude .....	28
3.1.2. Patients atteints de mélanome .....	30
3.1.3. Patients atteints de CBNPC .....	31
3.2. Tolérance .....	33
3.2.1. Description.....	33
3.2.2. Analyse des facteurs associés aux ESi.....	37
3.3. Efficacité.....	38
3.3.1. Description.....	38
3.3.2. Analyse des facteurs associés à la survie .....	39
3.3.3. Analyse des facteurs associés à la réponse .....	43
3.3.4. ESi digestifs .....	43

4. Discussion .....	45
4.1. Cohérence des données descriptives avec la littérature .....	45
4.2. Facteurs pronostiques .....	46
4.2.1. ESi.....	46
4.2.2. Autres facteurs .....	47
4.3. Facteurs prédictifs d'ESi .....	49
4.3.1. Facteurs cliniques.....	49
4.3.2. HLA .....	50
4.4. Résultats additionnels .....	50
4.5. Limites .....	51
5. Conclusion et perspectives .....	53
Références .....	54
Annexes.....	61

## Liste des Annexes

Annexe 1- Indications dans l'AMM pour le nivolumab et le pembrolizumab (3 juin 2018)...	60
Annexe 2- Fréquence des ESi dans la littérature.....	61
Annexe 3- Essais princeps des anti-PD1 dans le mélanome .....	62
Annexe 4- Essais princeps des anti-PD1 dans le CBNPC .....	63
Annexe 5- Association entre efficacité et ESi dans la littérature .....	64
Annexe 6- Description et réponse en fonction de la présence d'ESi précoces et tardifs.....	68
Annexe 7- Description des ESi chez les patients atteints de mélanome .....	69
Annexe 8- Description des ESi chez les patients atteints de CBNPC.....	69
Annexe 9- Principaux ESi selon la molécule et la localisation.....	69
Annexe 10- Description et réponse en fonction de la présence d'ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1.....	70
Annexe 11- Description et réponse en fonction de la présence d'ESi nécessitant une corticothérapie.....	71
Annexe 12- Description et efficacité en fonction de la présence d'ESi .....	72
Annexe 13- Survie chez les patients ayant arrêté l'anti-PD1 pour ESi .....	73
Annexe 14- Survie chez les patients atteints d'ESi selon le traitement de l'ESi .....	74
Annexe 15 - Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un groupage HLA .....	75
Annexe 16 - Fréquences phénotypiques dans notre population et chez des contrôles.....	76
Annexe 17- Principes de l'analyse landmark.....	78

# Abbréviations

ADCC : antibody dependent cell cytotoxicity  
AJCC : american joint committee on cancer  
ALK : anaplastic lymphoma kinase  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules  
CCR : carcinome à cellules rénales  
CDCC : complement dependent cell cytotoxicity  
CD : cluster de différenciation  
CHU : centre hospitalo-universitaire  
CTC : corticothérapie  
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4  
EGFR : epidermal growth factor receptor  
ESi : effet secondaire immunologique  
HR : hazard ratio  
HRM : high resolution melting  
IC<sub>95</sub> : intervalle de confiance à 95%  
IMS : instabilité microsatellitaire  
IQR : 25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile  
IUCT : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse  
LBA : lavage broncho-alvéolaire  
KO : knock-out  
MEK : mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase  
mTOR : mammalian target of rapamycin  
NS : non significatif  
OMS : performance status  
PCR : polymerase chain reaction  
PD1 : programmed cell death-1  
PD-L1 : programmed cell death ligand-1  
PI : pneumopathie interstitielle  
RCH : rectocolite hémorragique  
SG : survie globale  
SSO : sequence specific oligonucleotide  
SSP : survie sans progression  
TCR : T-cell receptor

TEP : tomographie par émission de positrons

TKI : tyrosine kinase inhibitor

TNF : tumor necrosis factor

TNM : tumor node metastasis

TPS : tumour proportion score

TRO : taux de réponse objective

# 1. Introduction

## 1.1. Revue générale de la littérature

### 1.1.1. Les anticorps anti-PD1 restaurent l'immunité antitumorale et entraînent des effets secondaires immunologiques

#### *Immunité antitumorale*

Un des principes élémentaires de la pharmacologie clinique est la spécificité d'un traitement (par ex pour un récepteur, un type cellulaire). Les médicaments anticancéreux n'échappent pas à cette règle et tentent pour cela de cibler spécifiquement une caractéristique ou une capacité propre à la cellule tumorale. Ces caractéristiques et capacités reflètent les principales voies de la cancérogenèse (1). La chimiothérapie cytotoxique, dite conventionnelle, cible les capacités permettant une prolifération incontrôlée des tumeurs, et induit généralement et avec une spécificité modeste la mort cellulaire des cellules en division. L'échappement au système immunitaire la voie de cancérogenèse la plus exploitée dans les innovations thérapeutiques à l'heure actuelle.

Le système immunitaire joue en effet un rôle dans la surveillance de la cancérogenèse, l'éradication de clones suspects et la résistance à la progression tumorale. En principe, lorsqu'une tumeur pluricellulaire est constituée, des néoantigènes tumoraux sont exprimés à la surface des cellules tumorales ou libérés dans les tissus ou la circulation. Ces néoantigènes sont captés par des cellules présentatrices de l'antigène, professionnelles ou non, qui s'activent et vont ensuite interagir avec les lymphocytes B et T spécifiques de ce néoantigène tumoral pour les activer. Les lymphocytes T CD (cluster de différenciation) 8 cytotoxiques, qui sont les principaux acteurs de la réponse immunitaire antitumorale, lorsqu'ils sont activés, vont migrer vers les tissus, infiltrer la tumeur et via la reconnaissance des néoantigènes par le TCR (T-cell receptor) entraîner la destruction des cellules tumorales.

Toutefois, de nombreux mécanismes permettent à la tumeur d'échapper au système immunitaire ont été décrits (2), et impliquent entre autres (i) le couple PD1/PD-L1 (ii) l'émergence d'une population lymphocytaire T mémoire "fatiguée" qui entretient à son tour le phénomène d'échappement (3).

L'immunothérapie, au sens large, désigne en cancérologie l'ensemble des thérapeutiques dont le but est de manipuler le système immunitaire afin de restaurer ou amplifier la réponse immunitaire antitumorale. La stratégie utilisée peut être dite active : utilisation de cytokines, vaccination, immunomodulation lymphocytaire ; ou passive : utilisation d'anticorps antitumoraux, transferts cellulaires adoptifs. Les anticorps anti-PD1 font partie des stratégies d'immunomodulation.

### Couple PD1/PD-L1

PD1 (programmed cell death-1) et PD-L1 (programmed cell death ligand-1) sont deux protéines transmembranaires. PD1 est exprimée de façon inductible lors de l'activation des lymphocytes T, B et des monocytes. PD-L1 est exprimé de façon constitutive par les lymphocytes T, B, les macrophages et les cellules dendritiques, ainsi que par de nombreuses cellules parenchymateuses (4). Lorsque PD1 interagit avec son ligand, il inhibe des voies de signalisation intracellulaires responsables de l'activation des lymphocytes T, conduisant ainsi à son inactivation. L'axe PD1/PD-L1 participe entre autres à la maturation des thymocytes, au contrôle de l'activation des lymphocytes T autoréactifs par les cellules dendritiques et par les cellules parenchymateuses, à l'équilibre entre défense antimicrobienne et dommages tissulaires dans la réponse anti-infectieuse.

Le rôle de l'axe PD1/PD-L1 dans la tolérance périphérique physiologique est mis en lumière par plusieurs éléments de pathologie. Les souris KO (knock-out) pour PD1 développent une glomérulonéphrite lupus-like ou une cardiomyopathie dilatée auto-immune selon le fond génétique. Des polymorphismes du gène codant pour PD1 ont été associés à diverses maladies auto-immunes (5).

De nombreuses tumeurs expriment PD-L1(5). L'interaction entre PD1 et PD-L1 inhibe alors les lymphocytes T cytotoxiques lorsqu'ils sont au contact de la cellule tumorale. L'interaction PD1/PD-L1 est donc un des mécanismes d'échappement au système immunitaire.

### Anticorps anti-PD1 : principales caractéristiques

Les principaux anticorps anti-PD1 sont actuellement au nombre de cinq : nivolumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab. Dans ce travail, nous nous intéresserons en particulier au nivolumab et au pembrolizumab, qui sont deux anticorps humains IgG4. Leur mécanisme d'action est univoque : le blocage de PD-L1. Une fois lié, ce complexe anticorps / PD-L1 n'active pas la cible des PD-L1, le PD1 ; ces complexes ne sont pas internalisés, ne déclenchent pas d'ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity) ni de CDCC (complement dependent cell cytotoxicity) (6).

Au 3 juin 2018, le nivolumab et le pembrolizumab disposent d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le mélanome, le CBNPC (carcinome bronchique non à petites cellules), le carcinome à cellules rénales, le Hodgkin, le carcinome urothélial et le cancer épidermoïde de la tête et du cou (pour le nivolumab) (Annexe 1). Ils sont également en cours d'évaluation dans d'autres cancers.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour rendre compte de la variabilité de l'efficacité des anti-PD1 selon la localisation tumorale. Le nombre de mutations que l'on peut

trouver dans une tumeur est appelé charge mutationnelle (7). Celle-ci varie selon le type de cancer. Les tumeurs sont qualifiées de ‘chaudes’ en cas de charge mutationnelle élevée associée à la présence d’un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, et de ‘froides’ lorsque l’infiltrat est absent et la charge mutationnelle faible (8). Les tumeurs ‘chaudes’ répondent mieux à un traitement par un anticorps anti-PD1 que les tumeurs ‘froides’.

L’efficacité du nivolumab et du pembrolizumab dans le mélanome et le CBNPC sera discutée dans la section suivante. Un certain nombre d’essais cliniques ont évalué ou évaluent actuellement les anti-PD1 en association à une autre molécule d’immunothérapie. En particulier, l’association du nivolumab à l’ipilimumab qui a montré de bons résultats dans le mélanome (9), au prix cependant d’une toxicité plus importante (10).

La particularité des anti-PD1 est leur profil de toxicité.

### Anticorps anti-PD1 : effets secondaires

#### Généralités

L’originalité du profil de toxicité des anti-PD1 est l’existence d’effets secondaires immunologiques (ESi)<sup>1</sup>. Ce profil de toxicité est très différent du profil habituel des chimiothérapies cytotoxiques et reflète la différence des mécanismes d’actions. De plus, ce profil de toxicité étant relativement nouveau, le dépistage et le diagnostic de ces toxicités nécessite une vigilance accrue des cliniciens. Les ESi peuvent toucher tous les organes (11,12), notamment : la peau, le système endocrinien, le tube digestif. Leur gravité balaye l’ensemble du spectre, des ESi bénins, voire asymptomatiques lorsqu’il s’agit d’une simple modification d’une valeur biologique, à des ESi conduisant au décès. Il sont dose-indépendants (13). Leur début peut être brutal ou insidieux. Le délai de survenue s’étend de quelques jours à plus de deux ans après le début du traitement ; la médiane de survenue dépend du type d’ESi et semble d’une manière générale plus tardive sous pembrolizumab (14,15). Plusieurs ESi peuvent survenir chez le même patient, les valeurs modales étant 1 ou 2 ESi par patient (16). Leur évolution est variable mais suit en majorité une évolution favorable spontanément. Il est parfois nécessaire, selon le type et le grade de l’ESi, d’ajouter un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, anti-TNF [tumor necrosis factor], autre) et/ou d’arrêter l’anti-PD1 (17,18). Toutefois certains ESi évoluent défavorablement y compris sous traitement ; d’autres peuvent persister à l’arrêt de l’anti-PD1.

#### Incidence

Une méta-analyse de 46 essais clinique de phase I, II et III comprenant 12808 patients atteints de divers types de cancer montre que le type d’ESi et la fréquence des ESi varient selon la molécule utilisée et selon le cancer (13) (Annexe 2). La fréquence globale des ESi

---

<sup>1</sup> D’autres effets secondaires sont également décrits, mais banaux et de nature non-immunologique.

tous grades confondus et des ESi de grade 3-5 est de 48% et 8.25% pour le nivolumab et de 18.5% et 5.1% pour le pembrolizumab, respectivement. Les décès toxiques sont estimés à moins de 1% sous nivolumab et pembrolizumab (13). Chez les patients atteints de mélanome, les ESi cutanés semblent plus fréquents que chez les patients atteints de CBNPC. Chez les patients sous nivolumab, les ESi cutanés et les diarrhées semblent plus fréquents que chez les patients sous pembrolizumab. Les effets indésirables en vie réelle semblent plus fréquents que dans les essais thérapeutiques dans certaines études (19,20) et d'une fréquence similaire dans d'autres (21,22) La raison de cette différence d'incidence entre les essais et la vie réelle n'est pas claire et pourrait impliquer des différences de définition ou des biais de déclaration (23). Il semble également probable que les explorations complémentaires réalisées pour affirmer le diagnostic et l'imputabilité puissent être différentes dans les essais cliniques et dans la vraie vie.

### Physiopathologie

La physiopathologie des ESi sous anti-PD1 n'est pas bien connue. Le rash et le vitiligo pourraient être liés à l'existence d'antigènes partagés, respectivement entre les cellules de mélanome et les mélanocytes normaux (24) et entre les cellules de CBNPC et les cellules de la peau, avec éventuellement des antigènes différents selon qu'il s'agit d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde (25). Les arthralgies pourraient être liée à l'activation par l'anti-PD1 d'un clone arthritogène préexistant, par un défaut de tolérance des néoantigènes induit par l'anti-PD1, par un effet pro-inflammatoire induit par l'expression synoviale de PD-L1 (26). Les ESi thyroïdiens pourraient s'expliquer par une rupture de la tolérance du soi impliquant des auto-anticorps antithyroïdiens préexistants (27).

#### 1.1.2. Le mélanome malin

##### Généralités

Le mélanome malin est une tumeur dérivant des mélanocytes. Les mélanocytes se localisent à l'âge adulte essentiellement dans la peau : 95% des mélanomes sont primitivement cutanés. Des mélanocytes sont également présents dans d'autres tissus (oculaires, muqueux, leptoméninges) : ces sites peuvent également être le lieu d'apparition d'un mélanome (28).

L'incidence et la prévalence du mélanome malin sont estimées, en France, en 2005, à 9.2 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et 10.1 pour 100 000 personnes-années chez les femmes (29). L'incidence du mélanome est actuellement en augmentation. Les facteurs de risque de développer un mélanome sont essentiellement le phototype, l'exposition aux UV, le nombre de naevi, les antécédents familiaux, l'immunodépression. On distingue cinq formes cliniques principales de mélanome : le mélanome à extension superficielle (55%

des cas incidents), le mélanome nodulaire (13%), le mélanome de Dubreuilh (8%), le mélanome acrolentigineux (2%), ainsi que diverses autres formes (17%). Le stade est défini selon la classification AJCC (american joint committee on cancer) (30). Nous nous intéresserons dans la suite du document aux stades III, dits localement avancés, qui correspondent à la présence d'au moins un ganglion métastatique dans le territoire de drainage ; ainsi qu'aux stades IV, dits métastatiques, qui correspondent à la présence d'au moins une métastase cutanée, ganglionnaire à distance ou d'un autre organe. Sur la période 2008-2014, aux Etats-Unis (31), le mélanome est diagnostiqué à un stade localisé dans 84% des cas, à un stade localement avancé dans 9% des cas et à un stade métastatique dans 4% des cas ; la survie globale est respectivement estimée à 98.4%, 63.6% et 22.5% à 5 ans ; soit une survie globale tous stades confondus de 91.8% à 5 ans. En France, le taux de mortalité standardisé est de 1.7 chez l'homme et de 1.0 chez la femme (32).

Les principaux facteurs pronostiques, en dehors du stade, sont l'index de Breslow, l'indice de Clark, la présence d'une ulcération (33). De plus, la présence d'une mutation BRAF, retrouvée chez environ 45% des patients atteints de mélanome cutané (34), est un élément déterminant de la décision thérapeutique et de la réponse à un traitement par inhibiteur de BRAF dans les mélanomes localement avancés et métastatiques (35). Le volume tumoral est également un facteur pronostique chez des patients traités par chimiothérapie (36).

#### Traitements, indications et résultats

Dans les mélanomes avancés et métastatiques non résecables, un traitement systémique est indiqué (34). Il n'y a pas d'algorithme thérapeutique actuellement validé. Les anticorps anti-PD1, seuls ou en association à l'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), sont une option de première ligne. L'efficacité du nivolumab et du pembrolizumab est considérée comme équivalente, les deux molécules peuvent donc être utilisées indifféremment. En présence d'une mutation BRAF, un traitement par inhibiteur de BRAF associé à un inhibiteur de MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) est possible, mais il n'y a pas de données permettant de le situer en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>e</sup> ligne. L'ipilimumab en monothérapie est considéré comme un traitement de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne.

En 1<sup>ère</sup> ligne, chez des patients atteints de mélanome métastatique, naïfs de traitement systémique, la SG (survie globale) à 1 an dans le groupe nivolumab est de 72.9%, versus 42.1% dans le groupe dacarbazine, et la fréquence des effets indésirables, notamment de grade 3-5, est légèrement inférieure dans le groupe nivolumab (37) (Annexe 3). Chez des patients atteints de mélanome métastatique, prétraités dans un tiers des cas, la SG à 1 an dans le groupe pembrolizumab est de 68.4%, versus 58.2% dans le groupe ipilimumab (38). La SG

et le taux de réponse en vie réelle sont légèrement inférieurs aux données des études cliniques (20,39).

### 1.1.3. Le carcinome bronchique non à petites cellules.

#### Généralités

L'incidence du cancer du poumon est estimée, en France, en 2017, à 53.7 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et à 25.8 pour 100 000 personnes-années chez les femmes (40). L'incidence chez l'homme est stable, alors que l'incidence chez la femme augmente. Les facteurs de risque de développer un cancer du poumon sont essentiellement le tabagisme, l'exposition à l'amiante, au radon, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (41,42). Les principaux types histologiques de cancer du poumon sont, par ordre de fréquence décroissante, le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome, le carcinome à petites cellules, le carcinome anaplasique à grandes cellules, le carcinome bronchioalvéolaire. Le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome, le carcinome anaplasique à grandes cellules et le carcinome bronchioalvéolaire sont regroupés sous le terme « carcinome bronchique non à petites cellules », du fait de particularités évolutives et thérapeutiques par comparaison au carcinome à petites cellules. L'incidence respective de ces derniers types histologiques est estimée aux Etats Unis en 2010 à environ 50%, 30%, 3% et 3% chez l'homme et 55%, 20%, 5% et 5% chez la femme. Au total, le CBNPC représente 80 à 85% des cas de cancer du poumon (41). Le stade est défini selon la classification AJCC (43). Nous nous intéresserons dans la suite du document aux CBNPC de stade IIIB, dits localement avancés non résecables, qui correspondent à la présence d'au moins un ganglion métastatique controlatéral ou sus claviculaire, ou à l'association d'une tumeur envahissant une des structures du médiastin ou un autre lobe homolatéral à des ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous carinaires; ainsi qu'aux CBNPC de stade IV, dits métastatiques, qui correspondent à la présence d'au moins une métastase. Sur la période 2008-2014, aux Etats-Unis (44), le CBNPC est diagnostiqué à un stade localisé dans 16% des cas, à un stade localement avancé dans 22% des cas et à un stade métastatique dans 57% des cas ; la survie globale est respectivement estimée à 56.3%, 29.7% et 4.7% à 5 ans ; soit une survie globale tous stades confondus de 18.6% à 5 ans. En France, le taux de mortalité standardisé est de 37.0 chez l'homme et de 12.9 chez la femme (32).

Les principaux facteurs pronostiques, en dehors du stade, sont l'âge, le type histologique, le degré de différenciation de la tumeur, l'arrêt du tabac (41,42). De plus, la présence d'une mutation EGFR (epidermal growth factor receptor), retrouvée chez environ 10% des patients atteints d'un adénocarcinome et plus occasionnellement chez les patients non-fumeurs atteints d'un carcinome épidermoïde, est un élément déterminant de la décision

thérapeutique et de la réponse à un traitement par inhibiteur d'EGFR dans les stades IIIB-IV (42). Le volume tumoral est également un facteur pronostique, aussi bien chez des patients traités par chimiothérapie que par thérapie ciblée (36).

#### Traitements, indications et résultats

Dans les CBNPC de stade IIIB récurrents après radiochimiothérapie ou de stade IV, un traitement systémique est indiqué (45). Une thérapie ciblée est une option de 1<sup>ère</sup> ligne en cas de mutation EGFR, ALK (anaplastic lymphoma kinase), ROS ou BRAF. En cas de TPS (tumeur proportion score)  $\geq 50\%$  pour l'expression de PD-L1, un traitement par pembrolizumab peut être proposé. Dans les autres cas, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est une chimiothérapie à base de sels de platine. En 2<sup>e</sup> ligne, un traitement par nivolumab ou pembrolizumab (en cas de TPS  $\geq 1\%$  pour l'expression de PD-L1) est une option.

En 2<sup>e</sup> ligne, chez des patients atteints de CBNPC non-épidermoïde, la SG à 1 an dans le groupe nivolumab est de 51%, versus 39% dans le groupe docetaxel, et la fréquence des effets indésirables, notamment de grade 3-5, est respectivement de 10 et 54% (46) (Annexe 4). En 2<sup>e</sup> ligne, chez des patients atteints de CBNPC épidermoïde, la SG à 1 an dans le groupe nivolumab est de 42%, versus 24% dans le groupe docetaxel, et la fréquence des effets indésirables, notamment de grade  $\geq 3$ , est respectivement de 7 et 55% (47). En 2<sup>e</sup> ligne, chez des patients atteints de CBNPC, la SG à 1 an dans le groupe pembrolizumab est de 43.2%, versus 34.6% dans le groupe docetaxel, et la fréquence des effets indésirables, notamment de grade 3-5, est respectivement de 13 et 35% (48). La SG et le taux de réponse en vie réelle semblent similaires ou très légèrement supérieurs par comparaison aux données des études cliniques (19,21,22,49–52).

#### 1.1.4. Les effets secondaires immunologiques en pratique

##### Quel rôle pour l'interniste ?

L'interniste peut intervenir à de multiples occasions dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer et chez lequel un ESi est survenu.

Devant l'apparition d'un nouveau symptôme, le diagnostic d'ESi est souvent aisé si l'hypothèse d'un effet secondaire du traitement anti-PD1 est évoquée. Toutefois, la démarche diagnostique devant une fièvre prolongée, une asthénie, des cytopénies, des arthralgies peut être plus complexe et impliquer un interniste. Certains tableaux mimant des maladies systémiques (artérite à cellules géantes, maladie de Still, etc.) ont occasionnellement été décrits sous anti-PD1 et relèvent directement de la médecine interne.

En dehors du traitement symptomatique, le premier traitement des ESi est souvent la corticothérapie, locale ou générale. La corticothérapie permet une évolution favorable dans la

plupart des cas. L'interniste peut être sollicité lorsqu'il existe une corticodépendance ou un corticorésistance et qu'il faut décider d'un traitement immunosuppresseur.

Enfin, les internistes trouvent logiquement leur place dans la discussion interdisciplinaire concernant la prise en charge des patients atteints d'un ESi grave, ayant nécessité l'arrêt de l'anti-PD1.

Nous détaillons ci-dessous deux questions à l'interface entre oncologie et médecine interne et souvent rencontrées en pratique clinique.

#### *Faut-il traiter par anti-PD1 un patient atteint de cancer ayant un terrain de maladie auto-immune ?*

La littérature ne décrit pas d'association systématique entre dysimmunité préexistante et survenue d'ESi sous anti-PD1. L'étude française de Danlos & al. réalisée sur un registre des ESi montrait des poussées de leur maladie auto-immune préexistante chez des patients traités par inhibiteurs de checkpoint (53). L'étude multicentrique de Menzies & al. menée chez 52 patients atteints de mélanome et ayant un antécédent de maladie auto-immune traités par pembrolizumab ou nivolumab décrivait des poussées de la maladie auto-immune chez 38% des patients(54). L'étude de Leonardi & al. réalisée aux Etats-Unis chez 56 patients ayant un antécédent de maladie auto-immune, atteints de CBNPC et traités par nivolumab (80%) ou pembrolizumab (18%) décrivait des poussées de la maladie auto-immune chez 23% des patients (55). Il semble difficile de conclure quant à la responsabilité du traitement anti-PD1 dans les poussées observées dans ces études en l'absence de comparaison avec une population témoin non traitée atteinte du même spectre de maladies auto-immunes. Dans les deux dernières études, le ESi autres que les poussées de la maladie auto-immune étaient comparables avec les données de tolérance chez les patients non atteints de maladie auto-immunes en termes de fréquence, d'intensité et de conséquences thérapeutiques(54,55). Ces trois études incluent des maladies auto-immunes de gravité très variée, allant de la thyroïdite d'Hashimoto à la sclérodémie systémique, et ne permettent pas de conclure quant au profil de sécurité pour chaque maladie auto-immune individuellement.

Par ailleurs, les premières données de la littérature ne suggèrent pas de modification de la survie ou du taux de réponse au traitement par anti-PD1(54,55).

Au total, un traitement par anti-PD1 chez les patients atteints de maladie auto-immune semble possible, avec toutefois un risque de poussée sous traitement ; il ne semble pas y avoir de modification de l'efficacité.

#### *Faut-il reprendre après arrêt de l'anti-PD1 pour toxicité ?*

La durée optimale de l'immunothérapie en général et du traitement par anti-PD1 en particulier est débattue. Les premiers résultats de l'étude randomisée CheckMate 153

montrent une amélioration significative de la survie chez des patients atteints de CBNPC traités par nivolumab en cas de poursuite du traitement après un an par comparaison à l'arrêt après un an (56). Dans une analyse rétrospective de l'essai OAK, utilisant l'atezolizumab chez des patients atteints de CBNPC, la survie globale des patients ayant poursuivi l'atezolizumab après progression semblait similaire à celle des patients ayant reçu un autre traitement après progression (57). Ces résultats préliminaires sont en faveur d'un traitement par anti-PD1 prolongé en l'absence de toxicité.

En cas de toxicité nécessitant l'arrêt du traitement, deux études apportent des éléments de réponse. Dans l'étude rétrospective de Schadendorf & al. sur deux essais thérapeutiques combinant ipilimumab et nivolumab chez des patients atteints de mélanome, le pronostic des patients qui avaient arrêté le traitement pour un ESi durant la période des 4 injections d'ipilimumab n'était pas différent des patients qui n'avaient pas arrêté le traitement pour un ESi (58). L'interprétation des résultats de l'étude de Schadendorf est toutefois délicate, compte tenu de différences significatives dans les caractéristiques initiales des deux groupes et de l'analyse statistique utilisée. Dans l'étude rétrospective de Santini & al. comprenant 482 patients atteints de CBNPC, traités par anti-PD1 en monothérapie ou en association avec un anti-CTLA4, le traitement avait été interrompu chez 68 patients pour ESi (59). Parmi ces patients, le traitement était repris dans 56% des cas, avec un nouvel ESi dans 20 cas (52% des cas de reprise). La survenue d'un nouvel ESi était significativement plus élevée en analyse univariée chez les patients ayant été hospitalisés pour l'ESi et chez les patients ayant eu une réponse objective avant l'ESi, mais ne dépendait pas du grade de l'ESi initial. Les 20 nouveaux ESi étaient de grade 3-4 dans 6 cas (35%) et de grade 5 dans 2 cas (5%). Chez les patients n'ayant pas de réponse objective avant l'ESi, la SG et la SSP dans le groupe retraitement était significativement meilleure en analyse multivariée que dans le groupe absence de retraitement.

Au total, le fait d'arrêter le traitement pour toxicité ne semble pas être associé à un pronostic péjoratif. De plus, la reprise après arrêt pour ESi semble risquée : la survenue d'un nouvel ESi paraît nettement plus fréquente que pour les patients naïfs de traitement anti-PD1, et les nouveaux ESi sont plus souvent de grade 3-5. Des décès toxiques ont été décrits après reprise. Enfin, chez les patients ayant une maladie stable avant la survenue de l'ESi, la reprise pourrait améliorer la survie.

## 1.2. Étude personnelle : situation du sujet et objectifs

L'efficacité clinique du traitement anti-PD1 est très variable. En effet, si certains patients, notamment atteints de CBNPC, semblent progresser très rapidement sous traitement (60), d'autres, au contraire, semblent en rémission à long terme, y compris après

arrêt du traitement, alors qu'ils étaient traités pour un mélanome métastatique (61). De nombreux facteurs ont été associés positivement à l'efficacité des anti-PD1, parfois dans le mélanome et dans le CBNPC, parfois pour une seule des deux localisations : l'âge avancé (62), le sexe masculin (63), l'absence de tabagisme significatif (64), l'absence de corticothérapie (65), l'absence d'antibiothérapie en début de traitement par anti-PD1 (66), un microbiote riche en certaines espèces bactériennes (67), un score OMS (performance status) bas (64,68–70), une durée de la maladie plus longue (70), l'absence de métastases hépatiques (67,69), l'absence de métastases cérébrales (71), un taux d'éosinophiles et de lymphocytes élevés (68), un taux de CRP bas (64), un taux de LDH bas (64,68,70), un niveau d'expression de PD-L1 élevé (68,72), une charge mutationnelle élevée (73), un infiltrat lymphocytaire intratumoral dense (68), une signature génique incluant l'interféron  $\gamma$  (68). Toutefois, ces associations n'ont pour la plupart pas été confirmées dans des études prospectives et ne permettent pas actuellement de moduler les choix thérapeutiques, à l'exception du niveau d'expression de PD-L1.

Il est intuitif de penser que la survenue d'ESi pourrait être associée à l'efficacité antitumorale. En termes de physiopathologie, la survenue d'ESi chez certains patients pourrait témoigner d'une réactivation de l'immunité plus intense que chez les patients ne présentant pas d'ESi. Cette réactivation du système immunitaire pourrait accroître la réponse antitumorale. L'association entre survenue d'un ESi et efficacité du traitement anti-PD1 a été décrite dans 13 études rétrospectives (Annexe 5), dont 6 ont été réalisées exclusivement en vie réelle, représentant au total 2594 patients. Sous nivolumab, l'association entre ESi et efficacité antitumorale a été décrite dans divers contextes et déclinée selon la présence d'au moins un ESi, le nombre d'ESi, le grade de l'ESi. Une association entre au moins un ESi et survie a été décrite chez des patients atteints de mélanome (1 étude, SG) (16) et chez des patients atteints de CBNPC (3 études, SG et/ou SSP) (74–76). Une association entre au moins un ESi et TRO a été décrite chez des patients atteints de mélanome (1 étude) (77), chez des patients atteints de CBNPC (3 études) (74–76), et dans une étude mêlant plusieurs localisations (78). Deux études retrouvaient des résultats discordants concernant l'association entre nombre d'ESi et survie chez des patients atteints de mélanome sous nivolumab (16,77). L'association entre grade des ESi et TRO a été décrite dans une étude, le TRO étant plus élevé pour des ESi de grade 1-2 (78). Il n'y a pas de données concernant la relation entre ESi et efficacité antitumorale du pembrolizumab. Certains types d'ESi ont été plus particulièrement associés avec l'efficacité antitumorale. Les associations entre un vitiligo, un ESi cutané, un ESi endocrinien, un rash, des arthralgies ou une pneumopathie interstitielle et la survie ou le TRO sous anti-PD1 ont été décrites dans respectivement 3 études (16,79,80), 3 études (24,25,74), 2 études (27,74), une étude (16), une étude (26) et une étude (19). Dans les

études concernant le vitiligo, les ESI endocriniens, les arthralgies et la pneumopathie interstitielle, un dépistage systématique de l'ESI étudié était organisé. Toutefois, ces études sont hétérogènes, concernent principalement des patients inclus dans des essais cliniques, et ne permettent pas toujours de conclure quant à l'existence d'une association.

Les facteurs prédictifs de la survenue d'ESI sont largement méconnus. Un avis d'experts suggère d'identifier les situations à risque d'ESI à partir du terrain du patient (maladie auto-immune préexistante, co-médication à risque d'effet secondaire auto-immun, etc.) (81). Décrire les facteurs prédictifs d'ESI pourrait permettre d'affiner les choix thérapeutiques chez les patients âgés, fragiles ou comorbides. De plus, il est rationnel de penser qu'en fonction du groupe HLA, le profil d'activation du système immunitaire induit par l'anti-PD1 puisse varier.

L'objectif de notre étude était donc d'une part, de décrire les ESI en vie réelle chez des patients atteints de mélanome et de CBNPC, et leur éventuelle association à l'efficacité antitumorale du traitement par anti-PD1 ; d'autre part, de rechercher les facteurs prédictifs d'ESI.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1. Population d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte dans la vraie vie de tous les patients consécutifs suivis à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) – Oncopôle ou au CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Toulouse traités par nivolumab ou pembrolizumab (anti-PD1) dans le cadre d'une ATU ou de l'AMM. Les premiers patients inclus dans cette cohorte ont débuté leur traitement par anti-PD1 en septembre 2014, ce qui correspond à la date de mise en place du programme d'ATU. Les patients étaient incluables dans cette cohorte rétrospective si (i) ils étaient âgés de plus de 18 ans, (ii) ils étaient atteints d'un mélanome de stade III non résecable ou IV, ou d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade IIIB récurrent ou IV, (iii) l'anti-PD1 n'était pas associé à un traitement anti-CTLA4. Le dernier patient inclus avait reçu la 1<sup>ère</sup> injection d'anti-PD1 le 30 décembre 2016.

### 2.2. Prise en charge et collecte des données

#### 2.2.1. Identification des patients

Les patients étaient identifiés via les registres de l'unité de production des chimiothérapies de la pharmacie de l'IUCT-Oncopôle. Cette unité est la seule à délivrer le

nivolumab et le pembrolizumab pour les patients de l'IUCT-Oncopôle et du CHU de Toulouse.

### 2.2.2. Données initiales et traitement

Les patients recevaient initialement soit du nivolumab 3mg/kg toutes les deux semaines, soit du pembrolizumab 2mg/kg toutes les 3 semaines. L'intervalle entre les perfusions pouvait être allongé en cas d'effet secondaire ou en cas de réponse objective prolongée.

Les variables cliniques suivantes étaient collectées à la date d'administration de leur première injection d'anti-PD1 :

- des caractéristiques du patient : son âge, sa date de naissance, ses antécédents de maladies de système (à l'exclusion du psoriasis), sa consommation tabagique, son OMS, s'il suivait un traitement par corticothérapie (CTC) (en deux catégories : pas de corticothérapie ou corticothérapie  $\leq 10$ mg/j à l'exclusion des patients ayant reçu une corticothérapie  $> 10$ mg/j dans le mois précédent la 1<sup>ère</sup> injection),
- des caractéristiques de la tumeur : sa date de diagnostic (permettant de définir la durée d'évolution comme le temps entre le diagnostic et la première administration d'anti-PD1), sa localisation (mélanome ou CBNPC), son type histologique, son statut mutationnel (mutation BRAF V600E pour le mélanome déterminée par immunohistochimie à l'aide de l'anticorps VE1 [Spring Biosciences] ou analyse de fusion des courbes à haute résolution en cas de négativité de l'immunohistochimie, et mutation EGFR pour le CBNPC déterminée par méthode HRM [high resolution melting] puis pyroséquençage des exons 18 à 21), son stade TNM (tumor node metastasis) selon la classification AJCC 2009 7<sup>e</sup> édition (30,43), le nombre et la localisation des sites métastatiques (pulmonaire, hépatique, cérébral, autre [à l'inclusion des métastases sous-cutanées et ganglionnaires dans le mélanome]),
- des caractéristiques du traitement de la tumeur : le nombre de lignes de traitement reçues avant l'immunothérapie, le prétraitement par ipilimumab ou interféron, l'anti-PD1 utilisé.

### 2.2.3. Suivi

Les patients étaient suivis, au minimum et selon la pratique habituelle, à chaque administration d'anti-PD1, par un examen clinique et un bilan biologique comprenant numération formule sanguine, plaquettes, ionogramme, créatininémie et bilan hépatique, et

par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou TEP (tomographie par émission de positrons)-scanner et scanner cérébral tous les deux à trois mois selon la situation clinique.

La réponse au traitement était évaluée selon les critères RECIST 1.1 (82). En cas d'évaluation non conclusive, notamment dans les situations de possible pseudo-progression et de réponse dissociée, la qualification de la réponse au traitement était repoussée à une évaluation clinique et paraclinique ultérieure, en général dans un délai plus court que l'évaluation de routine. En cas de suspicion clinique ou paraclinique de progression ou d'ESi, les investigations supplémentaires nécessaires et adaptées à la situation étaient réalisées.

Les ESi recueillis devaient être « certains » ou « probables » selon l'échelle de l'OMS décrite par l'Uppsala Monitoring Center (83). La relation de causalité était notamment qualifiée de « possible » en cas de diarrhée de grade 1 non explorée par coproculture et de résolution spontanée en moins de 5 jours, d'encéphalite radique s'aggravant sous anti-PD1, de maladie cutanée préexistante et en poussée ou s'étendant sous traitement (psoriasis ou vitiligo). Les cas d'ESi insuffisamment détaillés ou insuffisamment documentés pour pouvoir qualifier la causalité selon l'échelle de l'OMS étaient exclus. Un ESi précoce était défini comme un ESi survenant avant 12 semaines chez un patient atteint de mélanome et avant 8 semaines chez un patient atteint de CBNPC.

Les variables cliniques suivantes étaient collectées au cours du suivi :

- des caractéristiques du traitement et de l'évolution : la date de la dernière administration d'anti-PD1, le nombre de perfusions d'anti-PD1 administrées, la meilleure réponse observée au décours du traitement, la date de la meilleure réponse observée (permettant de définir le délai de la meilleure réponse observée), la présence d'une progression sous immunothérapie, date de la progression éventuelle,
- des caractéristiques des ESi : la date de survenue, le type d'ESi, son grade (selon la nomenclature Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0), le traitement de l'ESi mis en place, s'il a été nécessaire d'arrêter le traitement par anti-PD1 consécutif à l'effet secondaire, l'éventuelle date d'arrêt de l'anti-PD1, l'éventuelle reprise de l'anti-PD1, l'éventuelle récurrence de l'ESi à la reprise de l'anti-PD1.

Le suivi de notre étude se poursuivait jusqu'à un mois après la dernière perfusion d'anti-PD1. Le statut vital était évalué durant le suivi et à la date de point définie le 13 avril 2018.

#### 2.2.4. Collecte des données : en pratique

Les données étaient relevées via le dossier médical informatisé. L'ensemble des données ont été, dans un premier temps, recueillies au fur et à mesure par les internes en pharmacie de l'IUCT-Oncopôle. Nous avons repris l'ensemble des données pour compléter les données manquantes et permettre d'authentifier les ESi, de qualifier la relation de causalité selon l'échelle de l'OMS, de vérifier leur grade. Cette seconde étape était réalisée à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 afin d'obtenir un recul d'au moins un an vis-à-vis du début du traitement et afin d'observer un nombre suffisant de décès ou de progressions.

### 2.3. Critères de jugement

La SG était définie comme le temps entre la date de 1<sup>ere</sup> administration de l'anti-PD1 et le décès. Les patients vivants étaient censurés à la date de dernières nouvelles.

La survie sans progression (SSP) était définie comme le temps entre la date de 1<sup>ere</sup> administration de l'anti-PD1 et la date de progression ou de décès. Les patients n'ayant pas progressé étaient censurés à la date de dernières nouvelles. La réponse objective est définie comme l'ensemble des patients ayant eu pour meilleure réponse observée une réponse complète ou une réponse partielle de leur tumeur sous traitement. Le contrôle de la maladie était défini comme l'ensemble des patients ayant eu une réponse objective ou une stabilité de leur tumeur sous traitement. La survie sans ESi était définie comme le temps entre la date de 1<sup>ere</sup> administration de l'anti-PD1 et la date de survenue du 1<sup>er</sup> ESi ou des dernières nouvelles.

Le critère de jugement principal était la SG en fonction de la présence ou de l'absence d'ESi. Les critères de jugement secondaire étaient la SSP en fonction de la présence ou de l'absence d'ESi, l'analyse du TRO (taux de réponse objective) en fonction des ESi et l'analyse multivariée de la survie sans ESi.

### 2.4. Statistiques

L'analyse statistique était réalisée par le Dr Emilie Bérard (Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche, Service d'Epidémiologie, Pôle Santé Publique et Médecine Sociale, Département d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Santé Publique, Université Toulouse III, INSERM UMR 1027).

Nous avons tout d'abord décrit les caractéristiques des patients inclus en utilisant les statistiques descriptives appropriées au type de variable. Les variables quantitatives ont été décrites avec les indicateurs suivants : effectif des données renseignées, moyenne, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives ont été présentées avec l'effectif de données renseignées et le pourcentage correspondant.

Les tests de comparaison des variables quantitatives et qualitatives ont été réalisés respectivement par le test des rangs signés de Wilcoxon et du  $\chi^2$ .

La SG ainsi que la SSP et la survie sans ESi ont été décrites à l'aide des courbes de survie de Kaplan-Meier assorties de leurs médianes de survie. L'analyse (univariée/non ajustée) des facteurs associés à la SG (ainsi qu'à la SPP et à la survie sans ESi) a reposé sur des tests du log-rank. L'analyse (multivariée/ajustée) des facteurs indépendamment associés à la SG (ainsi qu'à la SSP et la survie sans ESi) a reposé sur des modèles de Cox. Les facteurs initialement introduits dans les modèles de Cox étaient ceux associés à la survie univariée (au seuil de 0.20). Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées à la survie a été obtenu par méthode « pas à pas descendante ». Les modèles intermédiaires emboîtés ont été comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les interactions entre les variables indépendantes du modèle final ont été recherchées. Les conditions d'application (log-linéarité et risques proportionnels) du modèle de Cox ont été vérifiées. Les variables quantitatives non linéairement associées à la survie ou à la survie sans progression ou à la survie sans ESi ont été catégorisées en quartiles. Le niveau de signification retenu a été de 5% ( $p < 0.05$ ).

Toutes les analyses statistiques ont été conduites sous STATA® Version 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX 77845 USA, [www.stata.com](http://www.stata.com)).

## 2.5. Ethique

Les données étaient collectées en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et avec la loi Jardé.

## 2.6. Analyse du groupe HLA

Une détermination de résolution intermédiaire du groupe HLA A, B, et DRB1 était proposée rétrospectivement aux patients traités par nivolumab, pembrolizumab ou ipilimumab à l'IUCT-Oncopôle ou au CHU de Toulouse ayant présenté un ESi qualifié de « certain » sur l'échelle de l'OMS, de grade supérieur ou égal à 2, ayant nécessité soit une hospitalisation, soit une corticothérapie systémique ou un traitement immunosuppresseur, soit l'arrêt de l'immunothérapie. Le consentement écrit du patient était recueilli avant le prélèvement. L'effectif visé était de 30 patients prélevés. Les prélèvements ont été effectués du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 30 juin 2018. Le typage HLA de classe I était réalisé par microlymphocytotoxicité complément dépendante (kits One Lambda LM144) et de classe II par PCR-SSO (polymerase chain reaction – sequence specific oligonucleotide) (réactifs Labtype SSO One Lambda) pour une résolution intermédiaire haute.

La fréquence attendue des phénotypes du HLA était définie en utilisant les 1014 volontaires sains s'étant inscrits pour le don de moelle osseuse dans la région Midi-Pyrénées du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017. La fréquence observée des phénotypes dans notre échantillon était décrite par un pourcentage. La comparaison de la fréquence observée et de la fréquence attendue était effectuée avec un test exact de Fisher. La valeur  $\alpha$  était corrigée par la méthode de Bonferroni, avec un nombre de phénotypes testés de 64, résultant en un seuil de significativité  $\alpha'$  corrigé de 0,0008.

## 3. Résultats

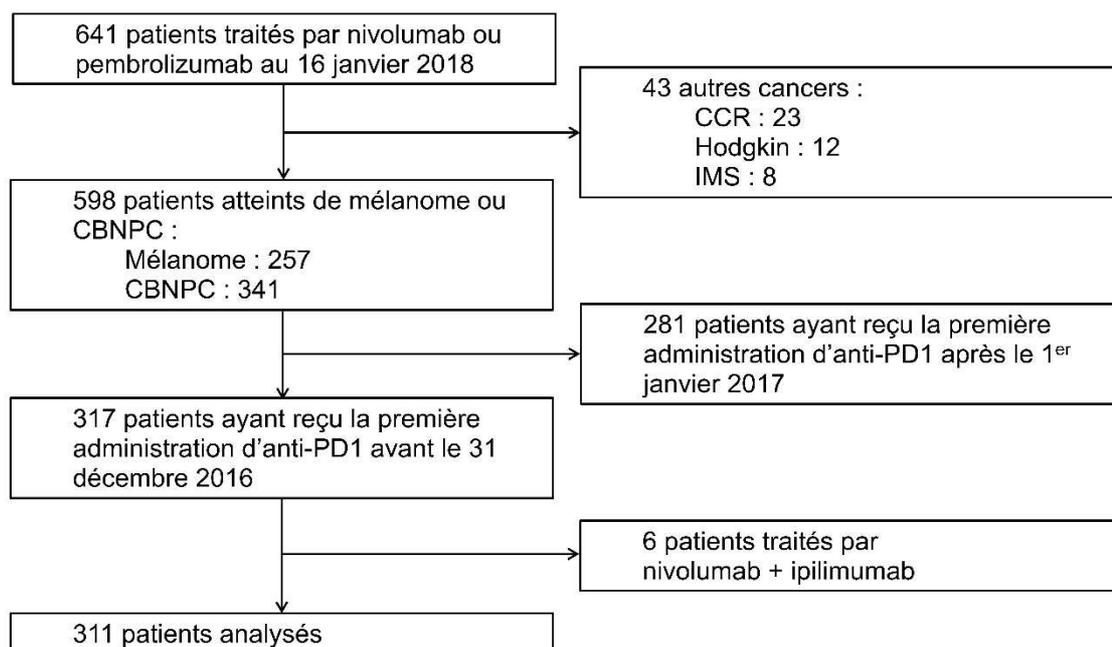
### 3.1. Description de la population

#### 3.1.1. Population d'étude

Au 16 janvier 2018, 641 patients étaient ou avaient été traité par nivolumab ou pembrolizumab dans l'AMM ou l'ATU à l'IUCT-Oncopôle ou au CHU de Toulouse. Trois cent onze patients remplissaient les critères d'inclusion pour notre étude (Figure 1). Parmi eux, 194 patients étaient des hommes (62.4%), et l'âge médian était de 64 ans (de 18 à 89 ans) (Tableau 1). Cinq patients (1.6%) comptaient dans leurs antécédents une maladie dysimmunitaire : Wegener (n=2), spondylarthrite ankylosante (n=1), pseudo-polyarthrite rhumatoïde (n=1), sclérose en plaques (n=1). Deux cent-soixante-douze patients (87.5%) avaient un score OMS  $\leq 1$  à la date de 1<sup>ere</sup> administration d'anti-PD1. Cent-vingt patients étaient atteints de mélanome (38.6%), et 191 (61.4%) de CBNPC ; 282 (90.7%) étaient métastatiques. Deux-cent-quarante-et-un patients (77.5%) étaient traités par nivolumab, et 70 (22.5%) par pembrolizumab. La durée médiane de suivi était de 9.7 mois (0-41).

Figure 1 - **Diagramme de flux**

CCR : carcinome à cellules rénales, IMS : adénocarcinome colique avec instabilité microsatellitaire



**Tableau 1- Caractéristiques de la population d'étude**

<b>Population d'étude</b>	
n	311
Age, m (min-max) - années	64 (18-89)
Sexe, no. (%)	
Homme	194 (62,4)
Femme	117 (37,6)
Dysimmunité, no. (%)	5 (1,6)
OMS, no. (%)	
0	103 (33,1)
1	169 (54,3)
2	30 (9,6)
3	8 (2,6)
4	1 (0,3)
Corticothérapie, no. (%)	
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^*$	265 (86,0)
$>10\text{mg/j}$	43 (14,0)
Localisation, no. (%)	
Mélanome	120 (38,6)
CBNPC	191 (61,4)
Stade, no. (%)	
III	29 (9,3)
IV	282 (90,7)
Molécule, no. (%)	
Nivolumab	241 (77,5)
Pembrolizumab	70 (22,5)

\*dans le mois précédant la 1ere administration d'anti-PD1

### 3.1.2. Patients atteints de mélanome

Parmi les 120 patients atteints de mélanome, 12 (10%) étaient non métastatiques et 82 (68.3%) étaient de stade M1c selon la classification AJCC (Tableau 2). Trente-six (30.0%) étaient porteurs de métastases cérébrales. Trente-huit (31.9%) présentaient une mutation BRAF. Cent patients (83.3%) n'avaient pas de CTC en date de la 1<sup>ère</sup> administration d'anti-PD1. Le traitement par anti-PD1, débuté en médiane 2 ans (0-7) après le diagnostic, proposé en 1<sup>ère</sup> ligne chez 55 patients (45.8%), était le nivolumab dans 50 cas (41.7%) et le pembrolizumab dans 70 cas (58.3%). Dix-huit patients (15.0%) avaient reçu auparavant un traitement par ipilimumab. La durée médiane de traitement était de 4 mois (0-28). Le nombre médian de perfusion était de 7 (1-49). La durée médiane de suivi était de 11.3 mois (0.3-41).

Tableau 2 - **Caractéristiques des patients atteints de mélanome**

<b>Mélanome</b>	
<b>Population</b>	
n	120
Age, m (min-max) - années	66 (18-89)
Sexe, no. (%)	
Homme	73 (60,8)
Femme	47 (39,2)
OMS, no. (%)	
0	66 (55,0)
1	37 (30,8)
2	14 (11,7)
3	3 (2,5)
Corticothérapie, no. (%)	
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^*$	102 (85,0)
$>10\text{mg/j}$	18 (15,0)
Type histologique, no. (%)	
SSM	30 (42,3)
Nodulaire	26 (36,6)
Autre	64 (53,3)
Stade, no. (%)	
M0	12 (10,0)
M1a-M1b	26 (21,7)
M1c	82 (68,3)
Métastases cérébrales, no. (%)	36 (30,0)
Nombre de sites métastatiques, m (min-max)	2 (0-7)
Mutation BRAF, no. (%)	38 (31,9)
Durée d'évolution, m (min-max) - années	2 (0-22)
<b>Traitement</b>	
Traitement systémique antérieur	
Présence, no. (%)	65 (54,2)
Nombre de lignes, m (min-max)	1 (0-5)
Molécule, no. (%)	
Nivolumab	50 (41,7)
Pembrolizumab	70 (58,3)
Année de début de l'anti-PD1, no. (%)	
2014	10 (8,3)
2015	63 (52,5)
2016	47 (39,2)
Durée de traitement, m (min-max) - mois	4 (0-28)

\* dans le mois précédant la 1<sup>ère</sup> administration d'anti-PD1

### 3.1.3. Patients atteints de CBNPC

Parmi les 191 patients atteints de CBNPC, 19 (10.2%) n'avaient jamais fumé (Tableau 3). Le type histologique était un carcinome épidermoïde dans 44 cas (23.0%) et un adénocarcinome dans 135 cas (70.7%). Dix-sept patients (8.9%) étaient non métastatiques. Quarante-quatre (23.0%) étaient porteurs de métastases cérébrales. Neuf (5.0%) présentaient une mutation EGFR. Cent-cinquante-six patients (83%) n'avaient pas de CTC en date de la 1<sup>ère</sup> administration d'anti-PD1. Le traitement par anti-PD1, débuté en médiane 1 an (0-14) après le diagnostic, était proposé en 2<sup>e</sup> ligne, 3<sup>e</sup> ligne ou en 4<sup>e</sup> ligne et plus respectivement chez 92 (48.2%), 72 (37.7%) ou 27 patients (14.1%). Tous les patients étaient traités par nivolumab, le pembrolizumab ayant reçu l'AMM après le 1<sup>er</sup> janvier 2017. La durée médiane de traitement était de 1.7 mois (0-28). Le nombre médian de perfusion était de 4 (1-52). La durée médiane de suivi était de 8.7 mois (0-33).

Tableau 3 - **Caractéristiques des patients atteints de CBNPC**

<b>Poumon</b>	
<b>Population</b>	
n	191
Age, m (min-max) - années	63 (31-84)
Sexe, no. (%)	
Homme	121 (63,4)
Femme	70 (36,6)
Fumeur, no. (%)	
Actuel ou passé	168 (89,8)
Jamais	19 (10,2)
OMS, no. (%)	
0	37 (19,4)
1	132 (69,1)
2	16 (8,4)
3	5 (2,6)
Corticothérapie, no. (%)	
Pas de CTC ou $\leq 10$ mg/j*	163 (86,7)
$> 10$ mg/j	25 (13,3)
Type histologique, no. (%)	
Epidermoïde	44 (23,0)
Autres	147 (77,0)
dont adénocarcinome	135 (70,7)
Stade, no. (%)	
IIIB	17 (8,9)
IV	174 (91,1)
Métastases cérébrales, no. (%)	44 (23,0)
Nombre de sites métastatiques, m (min-max)	2 (0-4)
Nombre de sites métastatiques, no. (%)	
1	68 (35,6)
2	68 (35,6)
3	29 (15,2)
4	9 (4,7)
Mutation EGFR, no. (%)	9 (5,0)
Durée d'évolution, m (min-max) - années	1 (0-14)
<b>Traitement</b>	
Nombre de lignes de traitement systémique antérieures, m (min-max)	2 (1-6)
Nombre de lignes de traitement systémique antérieures, no. (%)	
1 ligne	92 (48,2)
2 lignes	72 (37,7)
$\geq 3$ lignes	27 (14,1)
Molécule, no. (%)	
Nivolumab	191 (100)
Année de début de l'anti-PD1, no. (%)	
2015	62 (32,5)
2016	129 (67,5)
Durée de traitement, m (min-max) - mois	1,7 (0-28)

\*dans le mois précédant la 1ere administration d'anti-PD1

## 3.2. Tolérance

### 3.2.1. Description

#### *Dans l'ensemble de la population*

Au cours du suivi, 166 ESi étaient observés (Tableau 4). Cent-quatre-vingt-quinze patients (62.7%) ne présentaient aucun ESi. Parmi les 116 patients (37.3%) ayant présenté au moins un ESi, 73 (23.5%) avaient présenté un seul ESi, 38 (12.2%) deux ESi, 3 (1.0%) trois ESi et 2 (0.6%) quatre ESi. Le nombre médian d'ESi pour un patient traité pendant un mois était de 0.17 (0.04-4.29). Vingt-deux patients (7.1%) présentaient des ESi de grade 3-5. Les ESi les plus fréquents étaient les ESi cutanés : 56 patients (18%), comprenant notamment rash : 28 (9.0%) et prurit : 20 (6.4%), puis les colites : 38 (12.2%), puis les dysthyroïdies : 18 (5.8). Le délai de survenue médian était de 2.3 mois (0.3-27.3). Un traitement corticoïde ou immunosuppresseur était utilisé dans 43 cas (13.8%). L'anti-PD1 était arrêté pour toxicité dans 36 cas (11.6%).

Tableau 4 - Description des ESi dans l'ensemble de la population

	Global (n=311)				
	Tous grades, no. (%)	Grade 3- 5, no. (%)	Délai de survenue, m (min-max) - mois	Corticothérapie <sup>a</sup> , no. (%)	Arrêt anti- PD1 <sup>b</sup> , no. (%)
Tous types	116 (37,3)	22 (7,1)	2,3 (0,3-27,3)	43 (13,8)	36 (11,6)
Peau <sup>e</sup>	56 (18,0)	2 (0,6)	2,8 (0,5-37,3)	3 (1,0)	2 (0,6)
Vitiligo	8 (2,6)	-	6,0 (3,9-13,6)	-	-
Rash	28 (9,0)	1 (0,3)	2,7 (0,5-27,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Endocrinien <sup>c</sup>	22 (7,1)	3 (1,0)	2,0 (0,5-9,1)	3 (1,0)	3 (1,0)
Dysthyroïdie	18 (5,8)	-	2,0 (0,5-9,2)	3 (1,0)	1 (0,3)
Colite	38 (12,2)	6 (1,9)	1,3 (0,3-15,6)	12 (3,9)	9 (2,9)
Hépatite	5 (1,6)	4 (1,3)	11,4 (0,5-24,1)	5 (1,6)	5 (1,6)
PI	9 (2,9)	2 (0,6)	4 (0,5-10,5)	9 (2,9)	8 (2,6)
Néphrite interstitielle	5 (1,6)	2 (0,6)	3,8 (1,1-12,9)	5 (1,6)	5 (1,6)
Articulaire	12 (3,9)	1 (0,3)	6,5 (1,0-17,1)	5 (1,6)	2 (0,6)
Myocardite	2 (0,6)	2 (0,6)	-	2 (0,6)	2 (0,6)
Autre <sup>d</sup>	9 (2,9)	3 (1,0)	4,2 (0,5-7,5)	3 (1,0)	2 (0,6)

PI : pneumopathie interstitielle. <sup>a</sup>ESi nécessitant une corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur <sup>b</sup>ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1 <sup>c</sup>Dont diabète (n=3), hypophysite (n=1) <sup>d</sup>Dont uvéite antérieure aiguë (n=1), orbitopathie (n=1), blépharite (n=1), myalgies (n=1), dysautonomie (n=1), xérostomie (n=1), lymphopénie (n=1), hyperéosinophilie (n=1), neutropénie (n=1) <sup>e</sup>Dont prurit (n=20)

Parmi les 5 patients ayant un antécédent de dysimmunité, 4 (80%) avaient présenté un et un seul ESi. Un ESi était de grade 5 (cf. infra) ; les autres ESi étaient de grade < 3.

Soixante-trois patients (20.3%) présentaient un ESi précoce (avant 12 semaines chez un patient atteint de mélanome et avant 8 semaines chez un patient atteint de CBNPC) et 53 patients (17.0%) un ESi tardif. Chez les patients atteints d'un ESi précoce, comparativement

aux patients atteints d'un ESi tardif, la durée de traitement était plus courte (médiane 6.6 vs 10.6 mois,  $p < 0.005$ ) (Annexe 6).

#### *Selon la localisation*

Les rashes, les vitiligos ainsi que les colites semblaient plus fréquents chez les patients atteints de mélanome que chez les patients atteints de CBNPC (respectivement 14.2% vs 5.8%, 5.8% vs 0.5%, 15.8% vs 9.9%) (Annexe 7, Annexe 8 et Annexe 9). La fréquence des autres ESi était comparable selon la localisation. Chez les patients atteints de mélanome, les rashes et les colites semblaient plus fréquents sous nivolumab que sous pembrolizumab (respectivement 18.0% vs 11.4% et 22.0% vs 11.4%). Le délai de survenue était cependant comparable selon la localisation. La fréquence des ESi de grade 3-5 était plus élevée chez les patients atteints de mélanome que chez les patients atteints de CBNPC (10.8% vs 4.7%), de même que l'utilisation d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur (17.5% vs 11.5%) et la nécessité d'arrêter le traitement anti-PD1 (13.3% vs 10.5%).

#### *Arrêt du traitement pour toxicité*

L'anti-PD1 a été arrêté pour ESi chez 36 patients ayant présenté un total de 58 ESi (Annexe 10). Chez les patients atteints d'un ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1, comparativement aux patients atteints d'un ESi ne nécessitant pas l'arrêt du traitement, la durée d'évolution de la maladie était plus courte (médiane 1.6 vs 2.0 années,  $p < 0.05$ ) ; la durée de traitement était plus courte (médiane 5.8 vs 9.2 mois,  $p < 0.01$ ) ; la fréquence des ESi de grade 3-5 était plus élevée (55.6% vs 2.5%) ; une corticothérapie ou un immunosuppresseur était plus souvent employé (88.9% vs 13.8%) ; les ESi articulaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires et cardiaques étaient plus fréquents, et les ESi cutanés, les dysthyroïdies moins fréquents.

Le traitement était repris dans 9 cas (25.0%), dans les suites d'un ESi endocrinien ( $n=2$ ), d'une colite ( $n=3$ ), d'une hépatite ( $n=1$ ), d'une pneumopathie interstitielle ( $n=2$ ), d'une néphrite ( $n=1$ ). Une récurrence de l'ESi était observée dans 2 cas de colites (soit 66.7% des reprises de traitement arrêté pour colite). Quatre ESi d'un type différent de l'ESi initial étaient observés, de grade 3 dans 2 cas et nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1 dans 2 cas. Au total, 7 patients (66.7% des cas de reprise) présentaient de nouveau un ESi après reprise.

#### *ESi nécessitant un traitement immunosuppresseur*

Chez les patients atteints d'un ESi nécessitant une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur, comparativement aux autres patients atteints d'un ESi, la durée de traitement était plus courte (médiane 5.6 vs 10.0 mois,  $p < 0.005$ ) ; la fréquence des ESi de grade 3-5 était plus élevée (44.2% vs 4.1%) ; il était plus souvent nécessaire d'arrêter l'anti-

PD1 (72.1% vs 6.8%) ; les ESi articulaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires et cardiaques étaient plus fréquents, et les ESi cutanés, les dysthyroïdies moins fréquents (Annexe 11).

Un traitement immunosuppresseur non corticoïde a été utilisé chez deux patients.

- Le premier était un homme de 85 ans atteint d'un mélanome de stade M1a évoluant depuis trois mois. Il était traité par pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne. Il avait reçu 16 injections et la meilleure réponse tumorale observée était une stabilité. Environ 10 mois après le début du traitement, il présentait une pemphigoïde bulleuse de grade 3 nécessitant l'arrêt du pembrolizumab après une injection supplémentaire et un traitement par méthotrexate. Huit mois après l'arrêt, soit vingt mois après la 1<sup>ère</sup> administration de pembrolizumab, la maladie tumorale restait stable sans traitement spécifique.
- La deuxième était une femme de 64 ans atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire de stade IV évoluant depuis 14 mois. Elle était traitée par nivolumab en 3<sup>e</sup> ligne et avait reçu 3 injections. Au décours de la 3<sup>e</sup> injection, elle présentait une colite RCH (rectocolite hémorragique)-like de grade 3 nécessitant d'abord une corticothérapie puis un traitement par infliximab. Le nivolumab était arrêté dans un contexte de stabilité tumorale. Cinq mois plus tard, une progression de la maladie nécessitait la reprise d'un traitement spécifique (gemcitabine). Elle décédait 5 mois plus tard de l'évolution du mélanome.

#### Décès par toxicité

Au cours du suivi, 3 patients étaient décédés d'un ESi de grade 5.

- La première patiente était une femme de 29 ans atteinte d'un mélanome de stade M1c évoluant depuis 7 ans. Elle était réfractaire au nivolumab en 2<sup>e</sup> ligne et était en progression après 8 injections. Une myocardite est apparue une semaine avant la 8<sup>e</sup> injection, associée à des manifestations évoquant une maladie de Still : fièvre élevée, adénopathies périphériques, pharyngite, syndrome inflammatoire intense, toutefois sans élévation franche de la ferritine. La myocardite s'accompagnait d'une insuffisance cardiaque globale évolutive malgré une corticothérapie à 1mg/kg/j et conduisait au décès en 3 semaines.
- Le deuxième patient était un homme de 71 ans, ayant un antécédent de maladie de Wegener avec atteinte pulmonaire ne nécessitant plus de traitement, atteint d'un mélanome de stade M1b évoluant depuis 2 ans et demi. Il était traité par pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne, avec une réponse partielle après 4 injections. Le traitement était interrompu compte tenu du terrain de maladie de Wegener. Deux mois

après la dernière injection, il présentait une pneumopathie interstitielle. Les explorations permettaient d'écartier une poussée de Wegener. Une corticothérapie à 1mg/kg/j a été débutée une semaine après le diagnostic mais cela n'a pas permis d'infléchir l'évolution de la pneumopathie, qui conduisit au décès en 2 mois.

- La troisième patiente était une femme de 77 ans atteinte d'un adénocarcinome pulmonaire de stade IV évoluant depuis 3 ans. Elle était traitée par nivolumab en 2<sup>e</sup> ligne, dont elle avait reçu seulement une injection. Deux semaines après l'injection, elle présentait une pneumopathie interstitielle prouvée par LBA (lavage broncho-alvéolaire) associée à une myocardite. Une corticothérapie à 1mg/kg/j a été rapidement débutée. Malgré cela, l'insuffisance cardiaque restait évolutive et entraînait le décès en moins de 2 semaines. La réponse tumorale n'avait pas été évaluée.

### 3.2.2. Analyse des facteurs associés aux ESi

La médiane de survie sans ESi était de 13.1 mois (0.3-37.3).

Chez les patients atteints d'au moins un ESi, comparativement aux patients n'ayant eu aucun ESi, une corticothérapie >10mg/j à la date de 1<sup>ere</sup> administration d'anti-PD1 était moins fréquente (6% vs 18.5%, p<0.01) ; le type de cancer était plus fréquemment un mélanome qu'un CBNPC (50.0% vs 31.8%, p<0.005) ; la durée d'évolution tumorale était plus longue (médiane 1.9 vs 1.0 années, p<0.005) ; la durée de traitement par anti-PD1 était plus longue (médiane 8.9 vs 1.4 mois, p<0.005) (Annexe 12).

En analyse univariée, le mélanome, une durée d'évolution tumorale  $\geq 2.8$  années, un nombre de perfusions d'anti-PD1  $\geq 7$  et le délai avant la meilleure réponse observée > 3 mois étaient significativement associés à une diminution de la survie sans ESi (Tableau 5). En analyse multivariée, le risque d'ESi était significativement augmenté en cas de durée de la maladie  $\geq 2.8$  années (HR [hazard ratio] 1,64 IC<sub>95</sub> [intervalle de confiance à 95%] [1,12-2,40], p=0,011) et chez les patients ayant reçu au moins 7 perfusions d'anti-PD1 (HR 1,95 IC<sub>95</sub>[1,27-3,00], p=0,002).

Tableau 5 - Analyse uni et multivariée des facteurs associés à la survie sans ESi

	Survie sans ESi		
	Analyse univariée p	Analyse multivariée HR (IC95)	p
Patient			
Age < 63ans	0,331		
Sexe	0,125		
Dysimmunité	0,094		
OMS	0,241		
Corticothérapie			
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^a$			
>10mg/j	0,101		
Localisation tumorale	0,003*		
$\geq 2$ sites métastatiques	0,342		
Métastase pulmonaire	0,848		
Métastase hépatique	0,593		
Métastase cérébrale	0,661		
Durée de la maladie $\geq 2,8$ années	0,002*	1,64 [1,12-2,40]	0,011*
Traitement			
$\geq 2$ lignes de traitement systémique antérieures	0,089		
Traitement antérieur par ipilimumab	0,609		
Anti-PD1 <sup>b</sup>	0,105		
Nombre de perfusions $\geq 7$	<0,001*	1,95 [1,27-3,00]	0,002*
Efficacité			
Délai avant la meilleure réponse observée $\leq 3$ mois	0,017*		

<sup>a</sup>dans le mois précédant la 1<sup>ere</sup> administration d'anti-PD1 <sup>b</sup>nivolumab ou pembrolizumab  
\*p<0.05

### Association entre HLA et survenue d'ESi

Vingt-neuf patients avaient bénéficié d'un groupage HLA (Annexe 15), parmi lesquels 17 patients (58.6%) atteints de mélanome et 12 patients (41.1%) atteints de CBNPC. Le traitement était le nivolumab dans 13 cas (44.8%), le pembrolizumab dans 5 cas (17.2%), l'ipilimumab dans 3 cas (10.3%), l'association nivolumab et ipilimumab dans 8 cas (27.6%). Quarante-cinq ESi étaient observés. Les ESi étaient de grade 3-5 dans 22 cas (78.6%), nécessitaient une corticothérapie dans 26 cas (89.7%) et un arrêt de l'immunothérapie dans 26 cas (89.7%). Les ESi les plus fréquemment observés étaient les hépatites dans 10 cas (34.5%), les colites dans 10 cas (34.5%), les ESi endocriniens dans 8 cas (27.6%).

Il n'y avait pas de différence significative entre les fréquences phénotypiques des groupes HLA-A, HLA-B et HLA-DRB1 observées et les fréquences phénotypiques des volontaires sains (Annexe 16).

## 3.3. Efficacité

### 3.3.1. Description

Chez les patients atteints de mélanome, la survie globale et la survie sans progression à 1 an étaient respectivement de 48% et 26% (Tableau 6). La médiane de survie globale et sans progression étaient respectivement de 11.6 mois (25<sup>e</sup> – 75<sup>e</sup> percentile : 3.4-29.6) et 3.9 mois (2.2-12.6). Le taux de réponse objective était de 35.0%.

Chez les patients atteints de CBNPC, la survie globale et la survie sans progression à 1 an étaient respectivement de 43% et 20% (Tableau 6). La médiane de survie globale et sans progression étaient respectivement de 9.1 (3.6-28.9) et 2.8 (1.6-10.4) mois. Le taux de réponse objective était de 25.7%.

**Tableau 6 - Efficacité du traitement selon la localisation**

	Mélanome	CBNPC
n	120	191
Survie globale à 1 an, %	48	43
Survie globale, m (IQR) – mois	11,6 (3.4-29.6)	9,1 (3.6-28.9)
Survie sans progression à 1 an, %	26	20
Survie sans progression, m (IQR) – mois	3,9 (2.2-12.6)	2,8 (1.6-10.4)
Meilleure réponse observée, no. (%)		
Réponse complète	16 (13,6)	3 (1,7)
Réponse partielle	24 (20,3)	42 (24,0)
Stabilité	21 (17,8)	36 (20,6)
Progression	57 (48,3)	94 (53,7)
Taux de réponse objective, no. (%)	40 (33,9)	45 (25,7)
Taux de contrôle de la maladie, no. (%)	61 (51,7)	81 (46,3)

La réponse ne pouvait être évaluée dans 2 cas (1.7%) et 16 cas (8.4%) chez les patients atteints respectivement de mélanome et de CBNPC. IQR : 25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile.

### 3.3.2. Analyse des facteurs associés à la survie

En analyse univariée, la présence d'une corticothérapie à la date de 1ere administration d'anti-PD1 >10mg/j, une durée d'évolution de la maladie  $\geq 1.3$  années, la présence d'au moins 2 lignes de traitement systémique antérieures, la survenue d'au moins 1 ESi, la survenue d'au moins 1 ESi de grade  $\geq 2$ , la survenue d'un ESi digestif et le délai de survenue de l'ESi étaient significativement associés à la SG et à la SSP (Tableau 7, Figure 2 et Figure 3). La survenue de l'ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1 n'était pas associé significativement à la SG ou la SSP (Annexe 13).

En analyse multivariée, le risque de décès était significativement augmenté en cas de corticothérapie à la date de 1ere administration d'anti-PD1 >10mg/j (HR 2,12 IC<sub>95</sub>[1,48-3,04], p<0,001). Il était significativement abaissé en cas de durée d'évolution de la maladie  $\geq 1.3$  années (HR 0,68 IC<sub>95</sub>[0,52-0,90] p=0,006) et en cas de survenue d'ESi, les ESi précoces (HR 0,47 IC<sub>95</sub>[0,33-0,68], p<0,001) étant associés à un risque moins abaissé que les ESi tardifs (HR 0,14 IC<sub>95</sub>[0,08-0,25], p<0,001).

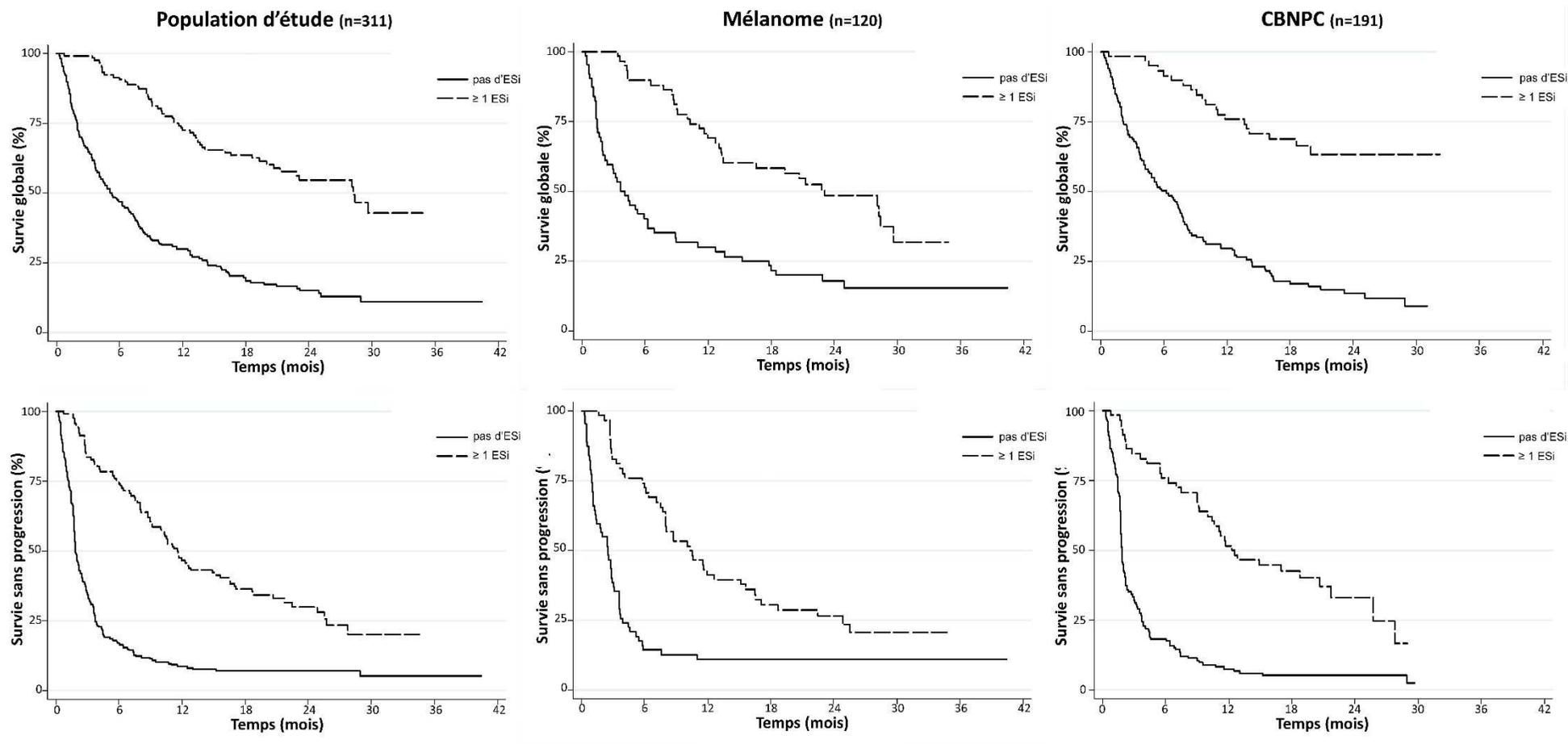
En analyse multivariée, le risque de progression ou décès était significativement augmenté en cas de corticothérapie à la date de 1ere administration d'anti-PD1 >10mg/j (HR 2,03 IC<sub>95</sub>[1,44-2,88], p<0,001) et chez les patients ayant reçu au moins 2 lignes de traitement systémique antérieures (HR 1,35 IC<sub>95</sub>[1,05-1,74], p=0,018). Il était significativement abaissé en cas de durée d'évolution de la maladie  $\geq 1.3$  années (HR 0,69 IC<sub>95</sub>[0,53-0,88] p=0,003) et en cas de survenue d'un ESi traité par corticothérapie ou immunosuppresseur (HR 1,78 IC<sub>95</sub> [1,14-2,79], p=0,011) (Annexe 14). La survenue d'ESi avait tendance, mais sans que cela soit significatif, à diminuer le risque de progression ou décès, en particulier pour les effets secondaires tardifs (HR 0,15 IC<sub>95</sub>[0,02-1,11], p=0,063). La survenue d'ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1 diminuait significativement le risque de progression ou décès chez les patients de mélanome (HR 0,34 IC<sub>95</sub>[0,14-0,80], p=0,013), mais pas chez les patients atteints de CBNPC. Il n'y avait pas d'interaction entre les variables indépendantes du modèle final.

Tableau 7 - Analyse uni- et multivariée de la SG et de la SSP

	Survie globale			Survie sans progression		
	Analyse univariée	Analyse multivariée		Analyse univariée	Analyse multivariée	
	p	HR (IC95)	p	p	HR (IC95)	p
Patient						
Age < 63ans	0,316			0,215		
Sexe	0,574			0,870		
Corticothérapie						
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^a$						
$> 10\text{mg/j}$	<0,001*	2,12 [1,48-3,04]	<0,001*	<0,001*	2,03 [1,44-2,88]	<0,001*
Localisation tumorale	0,519			0,071		
Durée de la maladie $\geq 1,3$ années	< 0,001*	0,68 [0,52-0,90]	0,006*	0,003*	0,69 [0,53-0,88]	0,003*
Traitement						
$\geq 2$ lignes de traitement systémique antérieures	0,048*			0,020*	1,35 [1,05-1,74]	0,018*
Anti-PD1 <sup>b</sup>	0,125			0,019*		
Tolérance						
$\geq 1$ ESi	<0,001*			<0,001*		
Grade						
$\geq 1$ ESi de grade $\geq 2$	<0,001*			<0,001*		
$\geq 1$ ESi de grade $\geq 3$	0,07			0,101		
Type						
$\geq 1$ ESi digestif <sup>c</sup>	0,001*			0,001*		
Délai de survenue						
ESi précoce	<0,001*	0,47 [0,33-0,68] <sup>e</sup>	<0,001*	<0,001*	0,34 [0,05-2,46] <sup>e</sup>	0,285
ESi tardif	<0,001*	0,14 [0,08-0,25] <sup>e</sup>	<0,001*	<0,001*	0,15 [0,02-1,11] <sup>e</sup>	0,063
Prise en charge						
ESi traité par corticothérapie <sup>d</sup>	0,421			0,059	1,78 [1,14-2,79] <sup>f</sup>	0,011*
ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1	0,76			0,395		

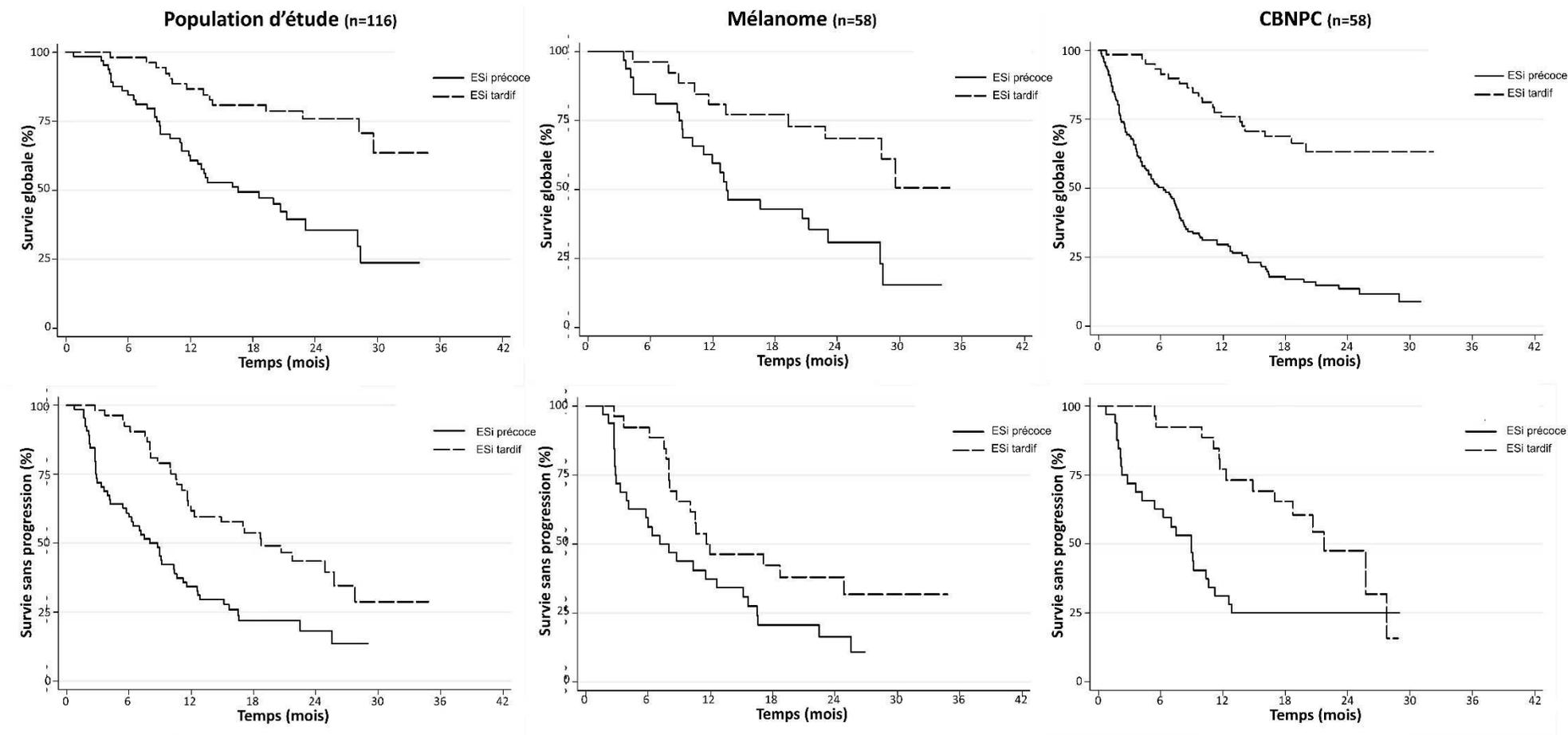
<sup>a</sup>dans le mois précédant la 1ere administration d'anti-PD1 <sup>b</sup>nivolumab ou pembrolizumab <sup>c</sup>ou immunosuppresseur <sup>d</sup>colite ou hépatite <sup>e</sup>par comparaison à aucun ESi <sup>f</sup>par comparaison à  $\geq 1$  ESi non traité par corticothérapie ou immunosuppresseur \*p<0.05

Figure 2 - Survie en fonction de la survenue d'ESi



### Figure 3 - Survie chez les patients atteints d'ESi en fonction du délai de survenue

ESi précoce : avant 12 semaines chez un patient atteint de mélanome et avant 8 semaines chez un patient atteint de CBNPC



### 3.3.3. Analyse des facteurs associés à la réponse

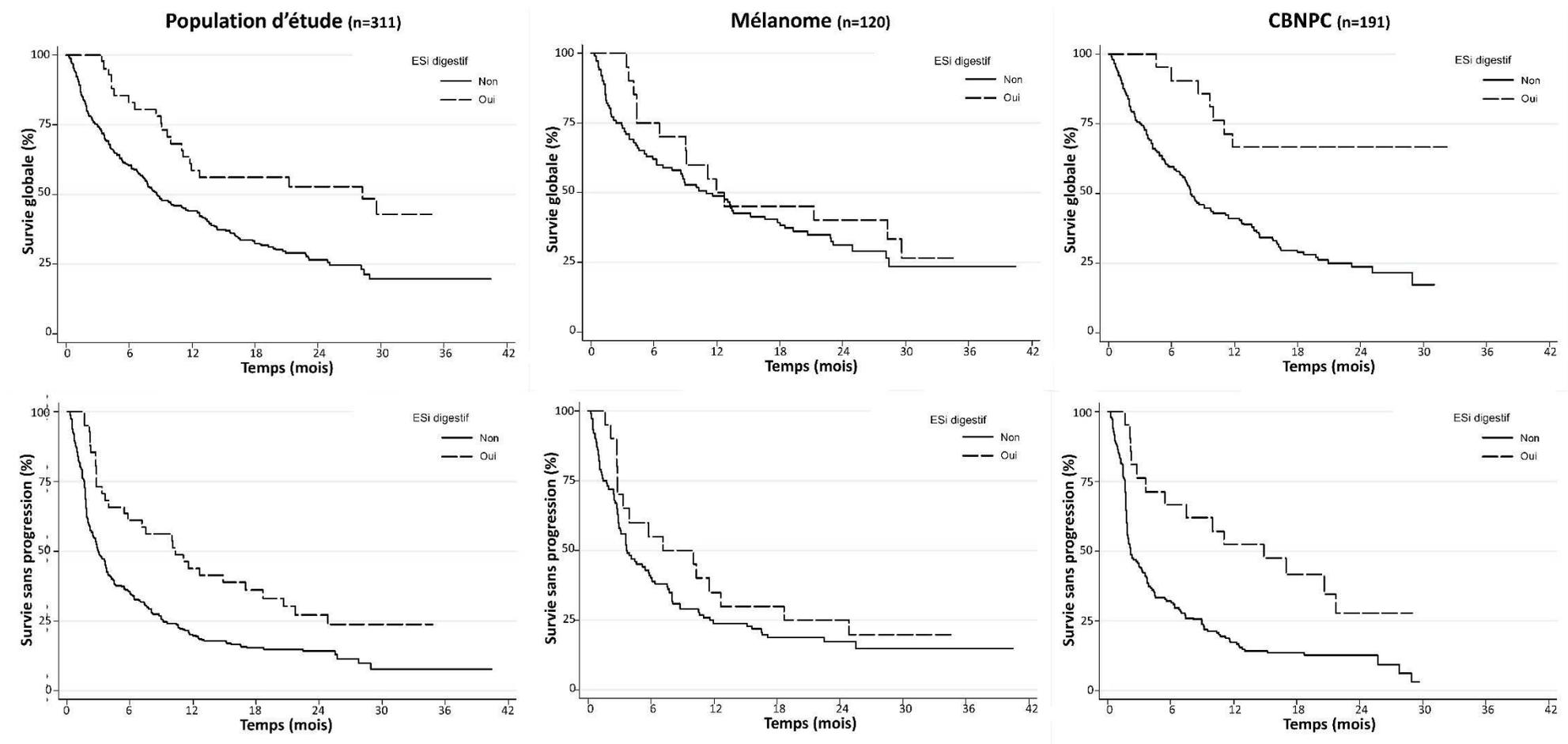
Le TRO était plus élevé chez les patients atteints d'au moins un ESi, comparativement aux patients n'ayant expérimenté aucun ESi (53.9% vs 12.9%,  $p<0.005$ ) (Annexe 12). Ce résultat était retrouvé de façon similaire pour les patients sous nivolumab et pembrolizumab. Le TRO était plus élevé chez les patients atteints d'un ESi tardif, comparativement aux patients atteints d'un ESi précoce (avant 12 semaines chez un patient atteint de mélanome et avant 8 semaines chez un patient atteint de CBNPC) (67.9% vs 41.9%,  $p<0.01$ ) (Annexe 6). Par comparaison aux patients n'ayant expérimenté aucun ESi ou un ESi d'un autre type, le TRO était également plus élevé chez les patients atteints d'un ESi digestif (43.9% vs 26.6%,  $p<0.05$ ), d'un ESi endocrinien (50% vs 27.3%,  $p<0.05$ ), d'un ESi cutané (66.1% vs 20.3%,  $p<0.001$ ), d'un rash (57.1% vs 26.0%,  $p<0.005$ ).

Le TRO n'était pas significativement différent chez les patients ayant reçu une corticothérapie et/ou un immunosuppresseur pour ESi et chez les patients atteints d'un ESi n'ayant pas nécessité un tel traitement (47.6% vs 56.9%,  $p=0.37$ ). Le TRO était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu une corticothérapie et/ou un immunosuppresseur pour ESi que chez les autres patients (47.6% vs 26.0%,  $p<0.001$ ).

### 3.3.4. ESi digestifs

Un ESi digestif, défini comme une hépatite ou une colite, était survenu chez 41 patients (13.2% de la population globale et 35.3% des patients ayant eu au moins 1 ESi). Parmi ces 41 patients, l'anti-PD1 était le nivolumab dans 32 cas (78.0%) et le pembrolizumab dans 9 cas (22.0%). Ces 41 patients étaient atteints de 43 ESi : 38 colites et 5 hépatites. L'ESi était de grade 3-5 dans 11 cas (26.8%), traité par corticothérapie dans 18 cas (43.9%) (dont tous les cas d'hépatite) et amenait à l'arrêt de l'anti-PD1 dans 15 cas (36.6%). Une seule patiente atteinte d'une colite recevait un traitement immunosuppresseur non corticoïde : de l'infliximab (cf. supra). En analyse univariée, la survenue d'un ESi digestif était significativement associée à la SG et à la SSP (Tableau 7, Figure 4). En analyse multivariée, la survenue d'un ESi digestif n'était pas significativement associée à la survie. Le TRO était plus élevé chez les patients atteints d'au moins un ESi digestif, comparativement aux patients n'ayant expérimenté aucun ESi ou un ESi autre que digestif (43.9% vs 26.6%,  $p<0.05$ ).

Figure 4 - Survie en fonction de la survenue d'ESi digestif (hépatite ou colite)



## 4. Discussion

Cette étude est la première série française rétrospective à analyser les causes et les conséquences de la survenue d'ESi au cours d'un traitement par anti-PD1 dans une large cohorte de patients atteints de mélanome ou de CBNPC. Ce travail présente l'avantage d'être réalisé en vie réelle, avec une cohorte de patients consécutifs, non sélectionnés, traités et suivis par des médecins ayant une activité clinique variée. L'extrapolabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique est plus importante que pour les essais cliniques internationaux, qui concernent des patients très sélectionnés pris en charge par des médecins hyperspécialisés dans la recherche clinique. Une autre force de notre étude est d'inclure de manière exhaustive tous les patients traités par anti-PD1, l'exhaustivité étant garantie par l'identification des patients à inclure via les registres de la pharmacie.

### 4.1. Cohérence des données descriptives avec la littérature

Les caractéristiques de nos patients, l'efficacité et la tolérance du traitement anti-PD1 étaient globalement comparables aux données de la littérature, à l'exception du taux de survie globale qui était inférieur chez les patients atteints de mélanome et de quelques fréquences d'ESi.

Par comparaison aux essais thérapeutiques et aux autres études rétrospectives en vie réelle, nos patients atteints de mélanome avaient plus souvent des métastases cérébrales (30% vs 3-10% pour les essais thérapeutiques et 9-25% pour les études de vie réelle) (20,37–39). Par comparaison aux essais thérapeutiques, les patients atteints de mélanome avaient plus souvent un OMS  $\geq 2$  (ceux-ci étant exclus des essais cliniques) et avaient plus fréquemment reçu un traitement systémique antérieur, mais ces caractéristiques étaient comparables aux données des études de vie réelle. Les patients atteints de CBNPC avaient plus souvent des métastases cérébrales par comparaison aux essais thérapeutiques (23% vs 7-16%) (46–48), mais pas par rapport aux études de vie réelle (19,21,22,49–52).

En termes d'efficacité, chez nos patients atteints de mélanome, la SG était inférieure (à 1 an, 48% vs 68-73% pour les essais thérapeutiques et 61-68% pour les études de vie réelle), mais pas la SSP ni la réponse tumorale (20,37–39). L'infériorité de la SG dans notre étude pourrait être en partie liée à la proportion élevée de patients atteints de métastases cérébrales. Les données d'efficacité chez les patients atteints de CBNPC étaient similaires à celles de la littérature (19,21,22,46–52).

En termes de tolérance, la fréquence de certains ESi dans notre étude diffère de celles décrites dans une méta-analyse ayant inclus tous les patients atteints de mélanome ou de CBNPC traités par nivolumab ou pembrolizumab entre 2010 et 2017 dans le cadre d'un essai

thérapeutique (13). Dans notre étude, la fréquence des dysthyroïdies sous nivolumab était inférieure (2.0% vs 9.9%), et la fréquence des rashs sous pembrolizumab était supérieure (11.4% vs 1.3%). La fréquence du prurit sous nivolumab était également inférieure (2.0% vs 21.9%) mais il existait une hétérogénéité significative des résultats de la méta-analyse ( $I^2=92\%$ ). La fréquence des colites sous pembrolizumab était supérieure mais restait dans les intervalles de confiance de la méta-analyse (11.4% vs 6.1%). La fréquence des autres types d'ESi chez les patients atteints de mélanome et des ESi chez les patients atteints de CBNPC était similaires. Ces différences peuvent s'expliquer par de nombreux facteurs. Dans la littérature comme dans notre étude, la précision et la justesse de l'évaluation de la fréquence des ESi est limitée par (i) dans l'immense majorité des cas, l'absence d'argument définitif permettant d'affirmer avec certitude le caractère iatrogène et dysimmunitaire de l'évènement chez un patient donné (ii) l'absence de critères de classification permettant de considérer de façon reproductible et standardisée le caractère iatrogène et dysimmunitaire de l'évènement dans une population donnée (iii) la variabilité de nomenclature des ESi dans les publications<sup>2</sup> (iv) la variabilité de la déclaration des ESi en fonction de l'investigateur et de son observation clinique, les effets indésirables cutanés étant par exemple probablement rapportés nettement plus fréquemment par les dermatologues.

## 4.2. Facteurs pronostiques

### 4.2.1. ESi

Notre étude apporte une analyse de survie d'un effectif conséquent dans une population comprenant à la fois des patients atteints de mélanome et de CBNPC. Le regroupement des deux localisations dans les analyses est rendu possible par la similitude des données d'efficacité dans les deux localisations dans notre étude et par l'absence d'effet significatif de la localisation dans l'analyse de survie.

Nos résultats confirment en vie réelle l'association entre survenue d'un ESi et efficacité de l'anti-PD1 (survie et TRO) chez les patients atteints de mélanome traités par nivolumab et l'étendent aux patients atteints de mélanome traités par pembrolizumab et aux patients caucasiens atteints de CBNPC traités par nivolumab.

L'étude permet d'ajouter que cette association est d'autant plus importante que l'ESi est tardif. Notre définition des ESi "précoces", différente chez les patients atteints de mélanome et de CBNPC, s'est basée (i) sur les dates d'exclusion des analyses landmark publiées dans la littérature (ii) sur les médianes de survenue des ESi selon la localisation, afin

---

<sup>2</sup> L'absence de définition reconnue est telle que certaines études rapportent des ESi sous chimiothérapie (72), ce qui nous semble un non-sens.

d'obtenir un partage des patients atteints d'ESi en deux groupes de tailles approximativement égales et composés de la même proportion des deux localisations.

Notre étude est, à notre connaissance, la première à décrire une association entre un ESi digestif et le taux de réponse. Nos données confirment l'association entre les ESi cutanés, le rash et les ESi endocriniens avec le taux de réponse. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les autres types d'ESi et l'efficacité de l'anti-PD1. En particulier, les effectifs de plusieurs types d'ESi étaient trop faibles pour les inclure dans l'analyse de survie ou l'analyse du taux de réponse, notamment le vitiligo (8 cas soit 2.6%), les ESi articulaires (incluant arthralgies et arthrites, 12 cas soit 3.9%), la pneumopathie interstitielle (9 cas soit 2.9%), alors que ces ESi ont été associés à l'efficacité antitumorale dans la littérature (16,19,26,79,80).

Le mécanisme expliquant l'association entre survenue d'un ESi et efficacité antitumorale reste mystérieux. S'il existe un antigène partagé entre les cellules du soi et les cellules tumorales, il est logique de penser que l'intensité de la réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales sera proportionnelle à l'intensité de celle dirigée contre les cellules du soi. Cette hypothèse pourrait rendre compte de l'association entre la survenue du vitiligo et l'efficacité antitumorale en cas de mélanome. Il est intéressant de constater qu'une telle association n'est pas décrite chez les patients atteints de CBNPC (Annexe 5). Une autre hypothèse serait que l'anti-PD1 entraîne chez certains patients une activation intense, mais non spécifique, du système immunitaire, conduisant à une réaction immunitaire à la fois contre la tumeur et les cellules du soi. Le microbiote fécal pourrait également jouer un rôle : sa composition a été associée à l'efficacité antitumorale de l'immunothérapie (67) et des modifications de sa composition ont été décrites chez des patients atteints de maladies auto-immunes (84).

#### 4.2.2. Autres facteurs

##### Corticothérapie

Pour analyser l'impact de la corticothérapie sur l'efficacité des anti-PD1, il faut distinguer la corticothérapie présente à l'initiation de l'anti-PD1 de l'utilisation d'une corticothérapie au cours du traitement pour un ESi.

La corticothérapie à l'initiation de l'anti-PD1 est, *a priori*, un facteur pronostique péjoratif puisqu'elle exerce des fonctions immunosuppressives allant à l'encontre du principe de l'immunothérapie. Ainsi, les patients sous corticothérapie >10mg/j ont été systématiquement exclus des essais cliniques. Toutefois, en vie réelle, la corticothérapie est parfois nécessaire à visée symptomatique pour la dyspnée, l'asthénie ou l'œdème cérébral lié à des localisations secondaires intracrâniennes (85). Dans l'étude rétrospective de Dumenil et

al. portant sur des patients atteints de CBNPC traités par nivolumab, la présence d'une corticothérapie systémique (sans précision sur la dose) (11 patients) augmentait significativement le risque de progression ou décès (65). Dans l'étude rétrospective de Arbour et al. combinant deux cohortes indépendantes de patients atteints de CBNPC traités par nivolumab, la corticothérapie  $\geq 10\text{mg/j}$  (90 patients) était significativement associée à un moins bon TRO, à une moins bonne SG et une moins bonne PFS, après ajustement notamment pour la présence de métastases cérébrales (85) (qui est un facteur pronostique péjoratif indépendant (71)). Dans l'étude de Leonardi et al. réalisée chez 56 patients ayant un antécédent de maladie auto-immune, atteints de CBNPC et traités par nivolumab (80%) ou pembrolizumab (18%), l'utilisation d'une corticothérapie ou d'un immunosuppresseur en date de la première administration (10 patients) ne modifiait pas le TRO (55). Dans notre étude, la corticothérapie à l'initiation de l'anti-PD1  $>10\text{mg/j}$  (43 patients) était significativement et négativement associée à la SG et à la SSP en analyse multivariée. Au total, nos résultats confirment que la corticothérapie à l'initiation de l'anti-PD1 semble être un facteur de risque indépendant de progression et/ou décès chez les patients atteints de CBNPC sous nivolumab et suggèrent que cette association se vérifie chez les patients atteints de mélanome et sous pembrolizumab. En pratique clinique, l'attitude consistant à diminuer une corticothérapie systémique jusqu'à  $10\text{mg/j}$  avant d'introduire un traitement par anti-PD1 nous semble donc tout à fait justifiée.

La corticothérapie au cours d'un traitement par anti-PD1, en revanche, ne semble pas être un facteur pronostique péjoratif. En effet, les données des patients sous ipilimumab étaient rassurantes (d'après (77)). Dans l'étude rétrospective de Weber et al. portant sur plusieurs essais thérapeutiques chez des patients atteints de mélanomes traités par nivolumab, l'utilisation de corticothérapie chez 114 patients pour ESi (associés à un immunosuppresseur dans seulement 2.6% des cas) ne diminuait pas le TRO par comparaison aux autres patients (77). Une étude issue d'un essai clinique de patients atteints de CBNPC traités par atezolizumab ne retrouvait pas de différence de TRO, SG ni PFS chez les patients atteints d'ESi qu'ils aient reçu ou non une corticothérapie (75). Dans notre étude, l'utilisation de la corticothérapie pour ESi était associée à un TRO significativement plus élevé et à une augmentation du risque de progression ou décès. Il faut noter que notre analyse n'était pas ajustée sur la présence de métastases cérébrales. Cette discordance apparente pourrait s'expliquer par le fait que la corticothérapie est le plus souvent utilisée après quelques semaines ou quelques mois de traitement. Elle est donc débutée le plus souvent après l'amorce ou l'obtention d'une réponse tumorale. Toutefois, elle pourrait raccourcir la durée de réponse. Au total, et contrairement à la corticothérapie à l'initiation de l'anti-PD1, la corticothérapie au cours d'un traitement par anti-PD1 ne semble pas être un facteur

pronostique péjoratif. Si l'absence d'impact de la corticothérapie sur le risque de progression ou décès était confirmé dans des études ultérieures, le maniement de la corticothérapie au cours du traitement d'un ESI pourrait être facilité.

### Immunosuppresseurs

En cas d'ESI sévère ou résistant à la corticothérapie, un traitement immunosuppresseur doit être utilisé. Les recommandations actuelles sont basées sur des avis d'expert, des case report ou des séries de cas de patients atteints d'ESI traités par anti-PD1 ou par ipilimumab (18,81). L'immunosuppresseur varie en fonction du type d'ESI et peut être l'infliximab, un anti-TNF $\alpha$ , en cas de colite, de PI, de rhumatisme inflammatoire ; le mycophénolate mofétil, en cas d'hépatite, de PI, de myocardite ; un autre immunosuppresseur, en cas de rhumatisme inflammatoire, de PI, de myocardite (18,86). L'effet de ces traitements immunosuppresseurs sur l'évolution tumorale sous anti-PD1 n'est pas connu. Toutefois, l'étude récente de Bertrand et al. dans un modèle murin de mélanome montrait une nette augmentation de l'efficacité du traitement anti-PD1 quand il était combiné à un anti-TNF $\alpha$  (87). Cette observation est rassurante vis-à-vis de l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en cas d'ESI.

Notre étude n'apporte pas de données dans ce domaine compte tenu du faible nombre de patients sous immunosuppresseurs.

### Divers

Notre étude retrouve des facteurs décrits dans d'autres études comme associés à l'efficacité d'un traitement par anti-PD1, négativement : le nombre de lignes de traitement systémique antérieures (46), ou positivement : la durée de la maladie (70).

## 4.3. Facteurs prédictifs d'ESI

### 4.3.1. Facteurs cliniques

A notre connaissance, il n'y a dans la littérature qu'une seule étude décrivant un facteur prédictif d'ESI. L'étude de Dubin, réalisée de façon prospective chez 34 patients atteints de mélanome métastatique traités par ipilimumab, montrait que l'abondance du phylum Bacteroidetes était associée à une diminution du risque de colite (88). Un score prédictif du risque de colite en fonction de la composition du microbiote fécale était également décrit. Toutefois, l'étude du microbiote n'étant pas actuellement disponible dans la pratique courante, ce facteur ne peut être utilisé pour identifier les patients à risque de colite.

Dans cette étude, nous montrons que le nombre de perfusions d'anti-PD1 augmente significativement le risque de survenue d'ESI. La majorité des ESI survient dans les 6 premiers mois de traitement par anti-PD1 ; toutefois, des ESI tardifs ont été décrits (14,15). Il

était donc intuitif de penser que le nombre de perfusions d'anti-PD1, en augmentant la durée d'exposition au traitement, pouvait augmenter le risque de survenue d'ESi.

Le risque de survenue d'ESi est également augmenté par la durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic. Il nous semble hasardeux d'établir une hypothèse sur la raison de cette association.

Les analyses de survie étant les plus puissantes statistiquement, les facteurs prédictifs d'ESi ont été principalement recherchés via l'analyse de la survie sans ESi plutôt que par une simple comparaison entre un groupe de patients ayant présenté un ESi et un groupe de patients n'ayant pas présenté d'ESi.

Nous soulignons que le caractère parfois tardif des ESi doit amener le clinicien à rester vigilant vis-à-vis de la toxicité, et ce quelle que soit la durée de traitement.

#### 4.3.2. HLA

Cette étude ne retrouve pas d'association significative entre la survenue d'ESi et les fréquences phénotypiques des principaux déterminants du groupe HLA. Il n'y a pas, à notre connaissance, d'association entre le groupe HLA et l'incidence du mélanome ou du CBNPC en population générale. Notre effectif étant limité, il nous est difficile d'extrapoler quant à l'absence d'association entre la survenue d'ESi et le groupe HLA en fonction de la localisation ou de la molécule. Toutefois, une association forte nous semble peu probable.

La question de l'association entre l'efficacité de l'immunothérapie et le groupe HLA reste entière. Toutefois, les critères de sélection de patients prélevés dans cette étude ne permettent pas d'effectuer des analyses dans ce sens.

### 4.4. Résultats additionnels

Dans notre étude, il n'y avait pas d'association significative entre dysimmunité et survenue d'ESi, ce qui est concordant avec les données de la littérature (54,55). Toutefois, notre définition de dysimmunité était restreinte aux maladies systémiques ; certains ESi (notamment les réactivations de psoriasis et de vitiligo) étaient exclus ; seulement cinq patients avaient un antécédent de dysimmunité. Un des trois décès par toxicité était survenu chez un patient atteint de maladie de Wegener. Il n'y a pas d'autre décès par toxicité chez un patient ayant un antécédent de dysimmunité décrit dans la littérature (54,55). Dans notre étude, l'antécédent de dysimmunité n'était pas associé à la SG ni à la SSP en analyse univariée. Ainsi, si le traitement par anti-PD1 peut probablement être débuté sans arrière-pensée chez un patient atteint de maladie auto-immune, la discussion nous semble devoir rester au cas par cas pour les patients atteints d'une maladie de système.

Dans notre étude, la proportion de patients présentant un nouvel ESi en cas de reprise après arrêt pour toxicité était importante (66.7%), et un nouvel ESi de grade 3-5 était survenu

dans 22.2% des cas de reprise. Ce risque est similaire à celui décrit dans la littérature (59) et nous semble élevé. Le faible effectif de reprises après arrêt pour toxicité (n=9) ne permettait pas d'analyser les facteurs prédictifs de nouvel ESi ni d'analyser l'influence de la reprise sur la survie. Par ailleurs, dans notre analyse multivariée de la survie, la survenue d'un ESi nécessitant l'arrêt du traitement était associée à une amélioration significative de la SSP chez les patients atteints de mélanome. Les données de survie en cas d'arrêt de l'ipilimumab pour ESi étaient également rassurantes (58). Ainsi, nous pensons que la décision de reprise après arrêt pour toxicité doit se discuter au cas par cas.

## 4.5. Limites

La nature rétrospective de notre étude ne permet pas de tirer des conclusions quant à la causalité des associations rapportées. Toutefois, il nous paraît difficile qu'une cohorte prospective soit spécifiquement constituée pour étudier les facteurs prédictifs d'ESi ; et il nous paraît également improbable qu'un autre design d'étude puisse être utilisé pour étudier les implications pronostiques de la survenue d'un ESi.

Du fait de la nature rétrospective de notre étude, l'étape de vérification des ESi amenait régulièrement à authentifier un nouvel ESi, non explicitement mentionné comme tel dans les courriers médicaux ; à invalider un effet secondaire, initialement décrit comme relié à l'anti-PD1, à la lumière des données ultérieures ; à modifier la qualification de la causalité selon l'échelle de l'OMS ; à modifier le grade mentionné dans les courriers médicaux. Cette étape de vérification par un seul investigateur a l'avantage d'homogénéiser les résultats de notre étude, mais expose à un risque d'erreur lié à l'éventuelle inexactitude des courriers médicaux et lié à l'interprétation de ceux-ci. Entre autres, la fréquence des ESi de grade I pourrait être sous-évaluée.

Les résultats de cette étude, bien qu'elle concerne les deux principales localisations en termes de volume d'utilisation des anti-PD1, ne permet pas d'extrapoler à d'autres localisations (Hodgkin, carcinome à cellules rénales, etc.) ni même aux patients atteints de CBNPC traités par pembrolizumab. De plus, cette étude n'apporte pas d'information sur les ESi provoqués par les anti-PD1 autres que le nivolumab et le pembrolizumab, même si certains phénomènes sont probablement des effets de classe, ni sur les ESi provoquées par les anti-PD-L1. Enfin, les conclusions de cette étude ne peuvent s'appliquer aux situations d'association du nivolumab ou du pembrolizumab avec une autre molécule d'immunothérapie, parmi lesquelles notamment l'association nivolumab et ipilimumab.

Il existe dans notre étude d'autres biais éventuels. Nous n'avons pas inclus dans nos analyses l'OMS, le statut tabagique et le statut mutationnel (pour des raisons de puissance statistique) et le TPS pour l'expression de PD-L1 (du fait du nombre de données manquantes).

Ces facteurs ont été associés à la survie dans la littérature (cf. supra) et leur absence dans l'analyse multivariée pourrait biaiser celle-ci.

Les résultats des analyses multivariées de la survie de notre étude doivent être interprétés avec précaution. L'analyse statistique des situations où les groupes sont définis selon un évènement survenant après le début du traitement expose au biais d'immortalité. La comparaison de la survie de groupes définis par la réponse au traitement ou la survenue d'un effet secondaire n'est pas appropriée, et diverses méthodes ont été proposées pour analyser le rôle d'un tel évènement sur la survie (89,90). Parmi ces méthodes, on compte notamment les modèles de Cox avec variables dépendantes du temps et l'analyse landmark. Dans la littérature sur la relation entre survenue d'ESi sous anti-PD1 et survie, seule l'étude de Von Pawel et al. utilise un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps (73). Dans l'étude de Von Pawel, la survenue d'un ESi diminue significativement le risque de décès et de progression ou décès, mais cet effet n'est pas confirmé par le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps (Annexe 5). Ce type de modèle permet de répondre à la question suivante, qui diffère de la question à laquelle répond le modèle de Cox habituel : les patients qui ont développé un ESi ont-ils un risque différent de progression et/ou décès par comparaison aux patients qui n'ont pas encore ou qui ne développeront jamais d'ESi (90)? Par ailleurs, les courbes de survie ne peuvent être représentées directement à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier mais doivent faire appel à d'autres méthodes (par exemple (91)). L'analyse landmark exclut les patients ayant progressé et/ou décédés avant une date fixée, et groupe les patients à cette date en fonction de la survenue de l'ESi avant cette date (Annexe 17). Cette méthode présente plusieurs inconvénients, notamment une perte de puissance liée à l'exclusion d'un certain nombre de patients et dépend beaucoup du choix de la date d'exclusion (92). Ainsi, dans la littérature sur la relation entre survenue d'ESi et survie, diverses dates ont été utilisées : de 4 à 20 semaines, avec des variations selon la localisation (les dates sont plus précoces chez les patients atteints de CBNPC) et selon l'ESi considéré (les dates sont plus tardives en cas d'ESi tardif, notamment de vitiligo) (Annexe 5). Notre étude s'est limitée à utiliser un modèle de Cox habituel, qui permet une interprétation simple des résultats, et du fait des divers inconvénients des autres méthodes.

## 5. Conclusion et perspectives

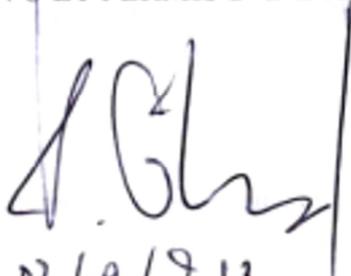
Cette étude est la première série française à analyser les causes et les conséquences de la survenue d'ESi chez les patients atteints de mélanome ou de CBNPC traités par nivolumab ou pembrolizumab. L'association déjà décrite entre survenue d'un ESi et efficacité antitumorale du nivolumab et du pembrolizumab est confirmée par notre étude en vie réelle, permettant d'écartier un simple biais lié à la méthode d'analyse ou au type de patients traités. Menée en pratique clinique courante et s'appuyant sur une méthode garantissant l'exhaustivité de la cohorte, elle précise l'association entre survenue d'un ESi et efficacité antitumorale de l'anti-PD1. Nos résultats suggèrent pour la première fois que l'efficacité antitumorale est plus marquée lorsque l'ESi est tardif ou de type digestif, et que le risque d'ESi est plus important lorsque l'évolution de la maladie tumorale est longue. Le rationnel physiopathologique de cette association reste toutefois à élucider.

Ces résultats nous semblent pouvoir être utilisée par le clinicien pour améliorer la prise en charge des patients en cas d'ESi sous nivolumab ou pembrolizumab.

Prendre en charge un patient atteint de cancer et chez lequel un ESi est survenu représente un nouveau défi thérapeutique. Les quelques données disponibles semblent rassurantes quant à l'impact d'un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur, lorsqu'il est motivé par un ESi, sur l'évolution du cancer. Il n'en reste pas moins que le traitement optimal de l'ESi reste à définir : par quelle molécule, pendant quelle durée ? De même, concernant le traitement du cancer, des interrogations subsistent sur la reprise ou non de l'anti-PD1, et sur le délai de reprise éventuel. En cas de survenue d'ESi, la présentation du dossier en réunion de concertation multidisciplinaire est utile pour discuter de ces points.

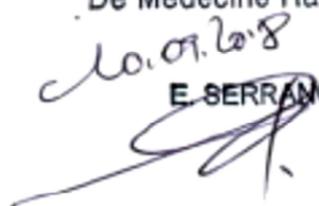
Il est vraisemblablement illusoire d'identifier préalablement tous les patients qui présenteront un ESi sous anti-PD1. Toutefois, préciser les facteurs prédictifs d'ESi, notamment d'ESi graves, pourrait être utile pour guider la décision thérapeutique chez les patients fragiles. D'autres études visant à identifier des paramètres biologiques simples prédictifs d'ESi sont nécessaires.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

  
le 03/09/2018  
vu, le président du jury

Professeur Rosine GUIMBAUD  
Unité d'Oncologie Médicale Digestive et Gynécologique  
Hôpital Rangueil - Tél. 05 61 32 21 42  
RPPS 10000523463

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

  
E. SERRANO

## Références

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
2. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Jan;10(1):41–62.
3. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nature Reviews Immunology*. 2015 Aug;15(8):486–99.
4. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006 Apr 17;203(4):883–95.
5. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704.
6. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1–targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol*. 2017 Apr;44(2):136–40.
7. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013 Mar 29;339(6127):1546–58.
8. Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr 15;22(8):1865–74.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
10. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3815–22.
11. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2017 Oct 1;2(4):e000247.
12. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncol Lett*. 2017 Nov;14(5):5671–80.
13. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 Oct 18 [cited 2018 Jul 7];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651530/>
14. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):288–90.
15. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev*. 2016 Apr;45:7–18.
16. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related

Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22(4):886–94.

17. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 9];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00049/full>
18. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv119–42.
19. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer.* 2018 May;119:14–20.
20. So AC, Board RE. Real-world experience with pembrolizumab toxicities in advanced melanoma patients: a single-center experience in the UK. *Melanoma Management* [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2018 Jul 9]; Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/mmt-2017-0028>
21. Brustugun OT, Sprauten M, Helland Å. Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2017 Mar;56(3):438–40.
22. Kobayashi K, Nakachi I, Naoki K, Satomi R, Nakamura M, Inoue T, et al. Real-world Efficacy and Safety of Nivolumab for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: A Retrospective Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2018 May;19(3):e349–58.
23. Maughan BL, Bailey E, Gill DM, Agarwal N. Incidence of Immune-Related Adverse Events with Program Death Receptor-1- and Program Death Receptor-1 Ligand-Directed Therapies in Genitourinary Cancers. *Front Oncol* [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2018 Jul 9];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5377000/>
24. Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol.* 2015 Nov;151(11):1206–12.
25. Hasan Ali O, Diem S, Markert E, Jochum W, Kerl K, French LE, et al. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology.* 2016;5(11):e1231292.
26. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, Anwar H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Weber TF, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Feb;67(2):175–82.
27. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017 01;28(3):583–9.
28. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):364–80.
29. Thuret A, Binder Foucard F, Coutard L, Belot A, Danzon A, Guizard AV, et al. Mélanome cutané infiltrant en France : évolution de l'incidence en fonction des facteurs histopronostiques sur la période 1998-2005 [Internet]. 2012. 17 p. Available from: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=10491](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10491)

30. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
31. Melanoma of the Skin - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
32. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 - Tumeurs solides - Ref : RAPTUMSOL13 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Partie-1-Tumeurs-solides>
33. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2007 Apr;82(4):490–513.
34. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201–17.
35. Kong BY, Carlino MS, Menzies AM. Biology and treatment of BRAF mutant metastatic melanoma. *Melanoma Management.* 2016 Mar 1;3(1):33–45.
36. Panasiti V, Curzio M, Roberti V, Lieto P, Devirgiliis V, Gobbi S, et al. Metastatic Volume: An Old Oncologic Concept and a New Prognostic Factor for Stage IV Melanoma Patients. *DRM.* 2013;227(1):55–61.
37. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320–30.
38. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
39. Cowey CL, Liu FX, Black-Shinn J, Stevinson K, Boyd M, Frytak JR, et al. Pembrolizumab Utilization and Outcomes for Advanced Melanoma in US Community Oncology Practices. *J Immunother.* 2018 Feb;41(2):86–95.
40. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
41. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings.* 2008 May;83(5):584–94.
42. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v1–27.
43. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007 Aug;2(8):706–14.

44. Lung and Bronchus Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
45. NCCN Guidelines Version 8.2017 Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
46. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
47. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
48. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
49. Lin S-Y, Yang C-Y, Liao B-C, Ho C-C, Liao W-Y, Chen K-Y, et al. Tumor PD-L1 Expression and Clinical Outcomes in Advanced-stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab or Pembrolizumab: Real-World Data in Taiwan. *J Cancer*. 2018 Apr 19;9(10):1813–20.
50. Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, Baas P, van den Heuvel M. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma: Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre-The Netherlands Cancer Institute. *Lung Cancer*. 2017 Nov 17;
51. Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, Shamaï S, Hanovich E, Grubstein A, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer*. 2017 Nov 23;
52. Girard N, Audigier Valette C, Cadranel J, Monnet I, Hureauux J, Hilgers W, et al. 1302PDIFCT-1502 CLINIVO: Real-life experience with nivolumab in 600 patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy and safety of nivolumab and post-nivolumab treatment in the French Expanded Access Program (EAP). *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Jul 16];28(suppl\_5). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx380.005/4109360](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380.005/4109360)
53. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, Michot JM, Routier E, Champiat S, et al. Tolérance et efficacité des anticorps anti immune check-point inhibiteurs (anti PD-1/PD-L1) chez les patients atteints d'une maladie auto-immune ou inflammatoire. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 Dec 1;38:A107–8.
54. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017 01;28(2):368–76.
55. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1905–12.
56. Spigel DR, McLeod M, Hussein MA, Waterhouse DM, Einhorn L, Horn L, et al. 1297ORandomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Jul 15];28(suppl\_5). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx380.002/4109357](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380.002/4109357)

57. Gandara DR, Von Pawel J, Sullivan RN, Helland A, Han J-Y, Ponce Aix S, et al. Impact of atezolizumab (atezo) treatment beyond disease progression (TBP) in advanced NSCLC: Results from the randomized phase III OAK study. *JCO*. 2017 May 20;35(15\_suppl):9001–9001.
58. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3807–14.
59. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety and Efficacy of Retreating with Immunotherapy After Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018 Jul 10;
60. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 15;23(8):1920–8.
61. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *JCO*. 2017 Dec 28;36(17):1668–74.
62. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*. 2018 Jun 13;
63. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open*. 2018 Apr 1;3(3):e000344.
64. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Mikubo M, Kondo C, Shimizu J, et al. Predictive clinical parameters for the response of nivolumab in pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Oct 7;8(61):103117–28.
65. Dumenil C, Massiani M-A, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, et al. Clinical factors associated with early progression and grade 3–4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS One* [Internet]. 2018 Apr 23 [cited 2018 Jul 9];13(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912777/>
66. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):91–7.
67. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment—A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 16];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01474/full>
68. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Gonzalez-Cao M, et al. Predictive factors of response to immunotherapy—a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Jul 16];5(19). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653511/>
69. Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, Kimura M, Kunimasa K, Nakahama K, et al. Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial. *PLOS ONE*. 2018 Feb 22;13(2):e0192227.

70. Heidelberg V, Goldwasser F, Kramkimel N, Jouinot A, Franck N, Arrondeau J, et al. Clinical parameters associated with anti-programmed death-1 (PD-1) inhibitors-induced tumor response in melanoma patients. *Invest New Drugs*. 2017 Dec;35(6):842–7.
71. Molinier O, Audigier-Valette C, Cadranel J, Monnet I, Hureauux J, Hilgers W, et al. OA 17.05 IFCT-1502 CLINIVO: Real-Life Experience with Nivolumab in 600 Patients (Pts) with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Nov 1;12(11):S1793.
72. Mino-Kenudson M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? *Cancer Biol Med*. 2016 Jun;13(2):157–70.
73. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124–8.
74. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):374–8.
75. von Pawel J, Syrigos K, Mazieres J, Cortinovis D, Dziadziuszko R, Gandara DR, et al. 1314P Association between immune-related adverse events (irAEs) and atezolizumab efficacy in advanced NSCLC: analyses from the phase III study OAK. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Jul 15];28(suppl\_5). Available from: [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx380.017/4109372](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380.017/4109372)
76. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist*. 2018 Jun 22;
77. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(7):785–92.
78. Judd J, Zibelman M, Handorf E, O’Neill J, Ramamurthy C, Bentota S, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist*. 2017;22(10):1232–7.
79. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152(1):45–51.
80. Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol*. 2016 Aug 11;
81. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559–74.
82. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
83. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre [Internet]. [cited 2018 Jul 6]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>

84. Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol*. 2018 Apr 30;
85. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Deleterious effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC. *JCO*. 2018 May 20;36(15\_suppl):9003–9003.
86. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ, et al. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist*. 2017 Jun;22(6):627–30.
87. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, Imbert C, Gilhodes J, Filleron T, et al. TNF $\alpha$  blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun*. 2017 Dec 22;8(1):2256.
88. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*. 2016 Feb 2;7:10391.
89. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response and other comparisons of time-to-event by outcome variables. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3913–5.
90. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of Guarantee-Time Bias. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2963–9.
91. Simon R, Makuch RW. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: Application to responder versus non-responder bias. *Statistics in Medicine*. 3(1):35–44.
92. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May;4(3):363–71.
93. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1–10.
94. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Jun 10;33(17):1974–82.

## Annexes

### Annexe 1- Indications dans l'AMM pour le nivolumab et le pembrolizumab (3 juin 2018)

Localisation	Stade	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>e</sup> ligne	> 2 <sup>e</sup> ligne	Option
Mélanome	Avancé <sup>a</sup>	Nivolumab Pembrolizumab			
CBNPC	IIIB	Radiochimiothérapie	Nivolumab Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1% <sup>c</sup> )		
	IV non muté	Chimio Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50% <sup>c</sup> )	Nivolumab		
	IV muté <sup>d</sup>	TKI	Chimio Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1% <sup>c</sup> )	Nivolumab	
Carcinome à cellules rénales	Avancé <sup>a</sup>	AntiVEGF ou inhibiteur mTOR	Nivolumab		
Hodgkin	Réfractaire <sup>b</sup>				Nivolumab Pembrolizumab
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		± chirurgie ± radiochimiothérapie	Platine en monothérapie	Nivolumab	
Carcinome urothélial	Avancé <sup>a</sup>	Platine	Nivolumab Pembrolizumab		

mTOR : mammalian target of rapamycin. TKI : tyrosine kinase inhibitor. aIII non résecable ou métastatique ben rechute ou réfractaire après autogreffe et brentuximab vedotin cTPS ≥ x% pour l'expression de PD-L1 dmutation EGFR ou ALK.

**Annexe 2- Fréquence des ESi dans la littérature**

				<b>Cutanés</b>		
				Prurit	Rash	Vitiligo
<i>Mélanome</i>						
	Nivolumab	21,9* (0,7)	16,6* (0,6)	7,6* (0,2)		
	Pembrolizumab	4,8* (0,5)	0,2 (0,6)	4,9* (0,5)		
<i>CBNPC</i>						
	Nivolumab	6,5 (0,7)	9,5 (1,3)			
	Pembrolizumab					

% des ESi tous grades confondus (% des ESi de grade  $\geq 3$ ). \* : hétérogénéité importante dans les résultats des différentes études incluses ( $I^2 \geq 75\%$ ). D'après Wang et al(13).

<b>Endocriniens</b>								
					Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	Hypophysite	Insuffisance surrénalienne
<i>Mélanome</i>								
	Nivolumab	6,6 (0,6)	3,3 (0,3)	0,6 (0,4)				
	Pembrolizumab	7,9 (0,4)	3,0 (0,4)	1,0 (0,5)				
<i>CBNPC</i>								
	Nivolumab	5,3 (0,4)			1,3 (1,2)			
	Pembrolizumab	8,5 (0,3)			0,5 (0,5)	0,8 (0,3)		

<b>Digestifs</b>						
				Colite	Diarrhée	Pancréatite
<i>Mélanome</i>						
	Nivolumab	1,5 (0,9)	18,1* (1,2)			
	Pembrolizumab	2,1 (1,7)	4,0 (0,6)	0,7 (0,7)		
<i>CBNPC</i>						
	Nivolumab	0,7 (0,5)				
	Pembrolizumab	1,6 (1,2)			0,9 (0,7)	

<b>Hépatiques</b>						
				ASAT	ALAT	Hépatite
<i>Mélanome</i>						
	Nivolumab	4,7 (4,7)	3,5 (1,1)			
	Pembrolizumab	1,1 (1,1)	1,3 (0,6)	1,3 (1,1)		
<i>CBNPC</i>						
	Nivolumab	2,8 (1,0)				
	Pembrolizumab					

		<b>Pulmonaires</b>	<b>Rénaux</b>	
		Pneumonie	Néphrite	Insuffisance rénale
<i>Mélanome</i>				
	Nivolumab	1,8 (0,4)		
	Pembrolizumab	2,0 (0,7)	0,6 (0,2)	1,4 (1,4)
<i>CBNPC</i>				
	Nivolumab	3,9 (1,5)		
	Pembrolizumab			0,6 (0,3)

Annexe 3- Essais princeps des anti-PD1 dans le mélanome

	Robert et al, 2015(37)	Robert et al, 2015(38)
Population d'étude		
n	210	279
Age, m - années	64	63
Hommes, %	57,6	62,8
OMS, %		
0	70,5	68,2
1	28,6	31,8
Stade, %		
III		3,2
M0-M1b	39,0	27,1
M1c	61,0	68,2
Métastases cérébrales, %	3,3	9,7
Mutation BRAF, %	0	35,0
Traitement		
Molécule	nivolumab	pembrolizumab
Dose	3mg/kg toutes les deux semaines	10mg/kg toutes les trois semaines
Traitement systémique antérieur, %	0	33,5
Efficacité		
Survie globale à 1 an, %	72,9	68,4
Survie sans progression, m - mois	5,1	4,1
Meilleure réponse observée, %		
Réponse complète	7,6	6,1
Réponse partielle	32,4	26,7
Stabilité	16,7	14,1
Progression	32,9	41,2
Taux de réponse objective, %	40,0	32,9
Taux de contrôle de la maladie, %	56,7	46,9
Délai de réponse, m - mois	2,1	2,8
Tolérance		
Effets secondaires, %		
Grade $\geq$ 3	11,7	5,4
Nécessitant l'arrêt du traitement	6,8	6,9

Annexe 4- Essais princeps des anti-PD1 dans le CBNPC

	Borghaei et al, 2015(46)	Brahmer et al, 2015(47)	Herbst et al, 2016(48)
<b>Population d'étude</b>			
n	292	131	344
Age, m - années	61	63	63
Hommes, %	52	82	62
Fumeur, %			
Actuel ou passé	79	90	81
Jamais	20	7	18
OMS, %			
0	29	20	33
1	71	79	67
<b>Type histologique</b>			
Epidermoïde	0	100	22
Autres	8	0	78
dont adénocarcinome	92	0	
<b>Stade, %</b>			
IIIB	7	21	
IV	93	78	
<b>Nombre de sites métastatiques, %</b>			
1	15		
2	28		
3	30		
4	14		
5	12		
Métastases cérébrales, %	12	7	16
Mutation EGFR, %	15		
<b>Traitement</b>			
Molécule	nivolumab	nivolumab	pembrolizumab
Dose	3mg/kg toutes les deux semaines	3mg/kg toutes les deux semaines	2mg/kg toutes les trois semaines
<b>Traitement systémique antérieur, %</b>			
1 ligne	88	99	71
2 lignes	12	1	19
≥3 lignes			8
<b>Efficacité</b>			
Survie globale à 1 an, %	51	42	43,2
Survie globale, m - mois	12,2	9,2	10,4
Survie sans progression à 1 an, %	19	21	
Survie sans progression, m - mois	2,3	3,5	3,9
<b>Meilleure réponse observée, %</b>			
Réponse complète	1	1	
Réponse partielle	18	19	
Stabilité	25	29	
Progression	44	41	
Taux de réponse objective, %	19	20	18
Taux de contrôle de la maladie, %	44	49	
Délai de réponse, m - mois	2,1	2,2	2,2
<b>Tolérance</b>			
<b>Effets secondaires, %</b>			
Grade ≥ 3	10	7	13
Nécessitant l'arrêt du traitement	5	3	4

Annexe 5- Association entre efficacité et ESi dans la littérature

	Fujimoto et al, 2018(19)	Haratani et al, 2017(67)	Toi et al, 2018(93)
Population d'étude			
n	613	134	70
Région géographique	Japon	Japon	Japon
Type d'étude (%)	Vie réelle	Vie réelle	Vie réelle
Localisation	CBNPC	CBNPC	CBNPC
Molécule (%)	Nivolumab	Nivolumab	Nivolumab
Effets secondaires (%)			
Rash		25	
Vitiligo			
Endocriniens		8	
Arthralgies			
PI	10		
Résultats			
Modèle de Cox	PI, TRO : 37% vs 18% <sup>d</sup> PI, SSP : HR 0,71*		Tous ESi, TRO : 57% vs 12% <sup>*a</sup> Tous ESi, TRO : OR 0,11* Tous ESi, SSP : HR 0,43 <sup>*a</sup>
Landmark			
Date <sup>e</sup>	8 semaines	4, 6, 8 semaines	
Résultats	PI, SSP : NS <sup>a</sup> ESi grade 3-5, SSP : NS	Tous ESi, TRO : 52% vs 28% <sup>*a</sup> Tous ESi, SSP : HR 0,54* Tous ESi, SG : HR 0,29* ESi cutanés, SSP : HR 0,48* ESi cutanés, SG : HR 0,21* ESi endocriniens, SSP : HR 0,24*	

Toutes les études sont rétrospectives. NS : non significatif. \* p<0,05 <sup>a</sup>Test univarié <sup>b</sup>Test du log-rank <sup>c</sup>Modèle de Cox avec variables dépendantes du temps NS <sup>d</sup>Test statistique non rapporté <sup>e</sup>Paramètre principal de l'analyse landmark

	von Pawel et al, 2017(73)	Osorio et al, 2017(27)	Hasan Ali et al, 2016(25)
Population d'étude			
n	422	51	40
Région géographique	Cosmopolite	Etats-Unis	Suisse
Type d'étude (%)	Essai clinique	Essai clinique	Vie réelle
Localisation	CBNPC	CBNPC	CBNPC
Molécule (%)	Atezolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Effets secondaires (%)			
Rash			17
Vitiligo			
Endocriniens		21	
Arthralgies			
PI			
Résultats			
Modèle de Cox	Tous ESi, TRO : 22% vs 10% <sup>a,d</sup> Tous ESi, SSP : HR 0,56 <sup>*a,c</sup> Tous ESi, SG : HR 0,56 <sup>*a,c</sup>	ESi thyroïdiens, SG <sup>*a,b</sup> ESi thyroïdiens, SSP : NS <sup>a,b</sup>	ESi cutanés, TRO : 71% vs 28% <sup>a,d</sup>
Landmark			
Date <sup>e</sup>			
Résultats			

Toutes les études sont rétrospectives. \* p<0,05 <sup>a</sup>Test univarié <sup>b</sup>Test du log-rank <sup>c</sup>Modèle de Cox avec variables dépendantes du temps NS <sup>d</sup>Test statistique non rapporté <sup>e</sup>Paramètre principal de l'analyse landmark

	Sanlorenzo et al, 2015(24)	Judd et al, 2017(72)	Buder-Bakhaya et al, 2017(26)
Population d'étude			
n	83	160	195
Région géographique	Etats-Unis	Etats-Unis	Allemagne
Type d'étude (%)	Essai clinique	Essai clinique (54), vie réelle (46)	Vie réelle
Localisation	Mélanome (82), CBNPC (18)	CBNPC (44), autres (56)	Mélanome
Molécule (%)	Pembrolizumab	Nivolumab (77), pembrolizumab (23)	Nivolumab (25), nivolumab + ipilimumab (19), pembrolizumab (57)
Effets secondaires (%)			
Rash	29		
Vitiligo	8		
Endocriniens			
Arthralgies			13
PI			
Résultats			
Modèle de Cox	ESi cutanés, SSP <sup>*a,b</sup>	Tous ESi selon le grade, TRO <sup>*a</sup> ESi grade 1-2, TRO <sup>*a</sup> Tous ESi selon le grade, SG : NS Tous ESi avec corticoïdes, SG : Ns <sup>a</sup>	
Landmark			
Date <sup>c</sup>			14 semaines
Résultats			Arthralgies, TRO : 79% vs 25% <sup>*a</sup> Arthralgies, SSP <sup>*a,b</sup> Arthralgies, SG <sup>*a,b</sup>

Toutes les études sont rétrospectives. \* p<0,05 <sup>a</sup>Test univarié <sup>b</sup>Test du log-rank <sup>c</sup>Modèle de Cox avec variables dépendantes du temps NS <sup>d</sup>Test statistique non rapporté <sup>e</sup>Paramètre principal de l'analyse landmark

	Freeman et al, 2015(16)	Hua et al, 2016(69)	Nakamura et al, 2016(70)	Weber et al, 2017(68)
Population d'étude				
n	148	67	35	576
Région géographique	Etats-Unis	France	Japon	Cosmopolite
Type d'étude (%)	Essai clinique	Essai clinique	Vie réelle	Essai clinique
Localisation	Mélanome	Mélanome	Mélanome	Mélanome
Molécule (%)	Nivolumab (56), nivolumab + vaccin (44)	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab
Effets secondaires (%)				
Rash	43			
Vitiligo	13	25	26	
Endocriniens				
Arthralgies				
PI				
Résultats				
Modèle de Cox	Tous ESi, SG <sup>*a,b</sup> Nombre d'ESi, SG <sup>*a,b</sup> Rash, TRO : 39% vs 20% <sup>*a</sup> Rash, SG : HR 0,42* Vitiligo, TRO : 67% vs 23% <sup>*a</sup> Vitiligo, SG : HR 0,18*	Vitiligo, TRO : 71% vs 28% <sup>*a</sup>	Vitiligo, TRO : 44% vs 8% <sup>*a</sup> Vitiligo, SSP : HR 0,24 <sup>*a</sup> Vitiligo, SG : HR 0,16 <sup>*a</sup>	Tous ESi, TRO : 49% vs 18%* TRO 1-2 ESi : 47%, ≥3 ESi : 85%
Landmark				
Date <sup>e</sup>	12 semaines	12, 16, 20 semaines	20 semaines	12 semaines
Résultats	Rash, SG <sup>*a,b</sup> Vitiligo, SG <sup>*a,b</sup>	Vitiligo, SG : NS <sup>a,b</sup> SG 100% dans le groupe vitiligo	Vitiligo, SG : NS <sup>a,b</sup> SG 100% dans le groupe vitiligo	Tous ESi, SSP : NS <sup>a,b</sup> Nombre d'ESi, SSP : NS <sup>a,b</sup>

Toutes les études sont rétrospectives. \* p<0,05 <sup>a</sup>Test univarié <sup>b</sup>Test du log-rank <sup>c</sup>Modèle de Cox avec variables dépendantes du temps NS <sup>d</sup>Test statistique non rapporté <sup>e</sup>Paramètre principal de l'analyse landmark

**Annexe 6- Description et réponse en fonction de la présence d'ESi précoces et tardifs**

	<b>ESi précoce<sup>b</sup></b>	<b>ESi tardifs</b>	<b>Aucun ESi</b>
<b>Population</b>			
n	63	53	195
Age, m (min-max) - années	65 (32-84)	67 (18-88)	63 (28-88)
Sexe, no. (%)			
Homme	33 (52,4)	34 (64,2)	127 (65,1)
Femme	30 (47,6)	19 (35,8)	68 (34,9)
OMS, no. (%)			
0	28 (44,4)	20 (37,7)	55 (28,2)
1	29 (46)	30 (56,6)	110 (56,4)
2	5 (7,9)	2 (3,8)	23 (11,8)
3	1 (1,6)	1 (1,9)	6 (3,1)
4			
Corticothérapie, no. (%)			
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^c$	59 (93,7)	50 (94,3)	156 (80)
$>10\text{mg/j}$	4 (6,3)	3 (5,7)	36 (18,5)
Localisation, no. (%)			
Mélanome	32 (50,8)	26 (49,1)	62 (31,8)
CBNPC	31 (49,2)	27 (50,9)	133 (68,2)
Stade, no. (%)			
III	6 (9,5)	8 (15,1)	15 (7,7)
IV	57 (90,5)	45 (84,9)	180 (92,3)
Métastases cérébrales, no. (%)	16 (25,4)	10 (18,9)	54 (27,7)
Durée d'évolution, m (min-max) - années	2,0 (0,1-	1,9 (0,2-21,8)	1,0 (0-18,7)
<b>Traitement</b>			
Molécule, no. (%)			
Nivolumab	45 (71,4)	37 (69,8)	159 (81,5)
Pembrolizumab	18 (28,6)	16 (30,2)	36 (18,5)
Durée de traitement, m (min-max) - mois	6,6 (0-28,5)	10,6 (0,9-28,0)*	1,4 (0-28,7)
Meilleure réponse observée, no. (%)			
Réponse complète	7 (11,3)	9 (17)	3 (1,7)
Réponse partielle	19 (30,6)	27 (50,9)	20 (11,2)
Stabilité	18 (29)	12 (22,6)	27 (15,2)
Progression	18 (29)	5 (9,4)	128 (71,9)
Taux de réponse objective, no. (%)	26 (41,9)	36 (67,9)*	23 (12,9)
Taux de contrôle de la maladie, no. (%)	44 (71,0)	48 (90,6)	50 (28,1)
<b>Tolérance</b>			
Tous ESi, no.	93	73	
ESi par patient, no.	1,5	1,4	
ESi par patient par mois de traitement, m	0,25	0,11	
ESi de grade 3-5, no. (%)	11 (17,5)	11 (20,8)	
Délai de survenue du 1 <sup>er</sup> ESi, m (min-max) - mois	1,0 (0,3-3,0)	5,4 (2,1-27,3)	
Corticothérapie <sup>a</sup> , no. (%)	20 (31,7)	23 (43,4)	
Arrêt de l'anti-PD1, no. (%)	16 (25,4)	20 (37,7)	
Type d'ESi, no. (%)			
Peau	33 (52,4)	23 (43,4)	
Vitiligo	1 (1,6)	7 (13,2)	
Rash	17 (27)	11 (20,8)	
Articulaire	6 (9,5)	6 (11,3)	
Hépatite	3 (4,8)	2 (3,8)	
Colite	24 (38,1)	14 (26,4)	
Endocrinien	13 (20,6)	9 (17)	
Dysthyroïdie	11 (17,5)	7 (13,2)	
Néphrite interstitielle	3 (4,8)	2 (3,8)	
PI	5 (7,9)	4 (7,5)	
Myocardite	1 (1,6)	1 (1,9)	
Autre	5 (7,9)	4 (7,5)	

<sup>a</sup>corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur <sup>b</sup>avant 12 semaines pour les patients atteints de mélanome et 8 semaines pour les patients atteints de CBNPC <sup>c</sup>dans le mois précédant la 1<sup>er</sup>e administration d'anti-PD1 \*p<0.005 par comparaison aux ESi précoces

Annexe 7- Description des ESi chez les patients atteints de mélanome

Mélanome (n=120)					
	Tous grades, no. (%)	Grade 3-5, no. (%)	Délai de survenue, m (min-max) - mois	Corticothérapie <sup>a</sup> , no. (%)	Arrêt anti-PD1 <sup>b</sup> , no. (%)
Tous types	58 (48,3)	13 (10,8)	2,8 (0,3-15,4)	21 (17,5)	16 (13,3)
Peau	31 (25,8)	1 (0,8)	2,8 (0,8-37,3)	2 (1,7)	1 (0,8)
Vitiligo	7 (5,8)	-	6,4 (5,4-13,6)	-	-
Rash	17 (14,2)	-	2,6 (0,8-13,6)	1 (0,8)	-
Endocrinien <sup>c</sup>	10 (8,3)	2 (1,7)	2,4 (0,7-9,1)	-	2 (1,7)
Dysthyroïdie	7 (5,8)	-	2,7 (0,7-9,2)	-	-
Colite	19 (15,8)	3 (2,5)	0,7 (0,3-15,4)	7 (5,8)	3 (2,5)
Hépatite	2 (1,7)	2 (1,7)	(11,4-24,1)	2 (1,7)	2 (1,7)
PI	4 (3,3)	1 (0,8)	4,5 (3,0-10,5)	4 (3,3)	3 (2,5)
Néphrite interstitielle	4 (3,3)	1 (0,8)	4,4 (2,9-4,9)	4 (3,3)	4 (3,3)
Articulaire	5 (4,2)	1 (0,8)	5,8 (2,3-14,2)	3 (2,5)	1 (0,8)
Myocardite	1 (0,8)	1 (0,8)	3,5	1 (0,8)	1 (0,8)

<sup>a</sup>ESi nécessitant une corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur <sup>b</sup>ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1 <sup>c</sup>Dont diabète (n=3), hypophysite (n=1) <sup>d</sup>Dont uvéite antérieure aiguë (n=1), orbitopathie (n=1), blépharite (n=1), myalgies (n=1), dysautonomie (n=1), xérostomie (n=1), lymphopénie (n=1), hyperéosinophilie (n=1), neutropénie (n=1) <sup>e</sup>Dont prurit (n=20)

Annexe 8- Description des ESi chez les patients atteints de CBNPC

CBNPC (n=191)					
	Tous grades, no. (%)	Grade 3-5, no. (%)	Délai de survenue, m (min-max) - mois	Corticothérapie <sup>a</sup> , no. (%)	Arrêt anti-PD1 <sup>b</sup> , no. (%)
Tous types	58 (30,4)	9 (4,7)	1,9 (0,5-27,3)	22 (11,5)	20 (10,5)
Peau	25 (13,1)	1 (0,5)	2,3 (0,5-27,3)	1 (0,5)	1 (0,5)
Vitiligo	1 (0,5)	-	3,9	-	-
Rash	11 (5,8)	1 (0,5)	4,2 (0,5-27,3)	1 (0,5)	1 (0,5)
Endocrinien <sup>c</sup>	12 (6,3)	1 (0,5)	1,5 (0,5-3,4)	3 (1,6)	1 (0,5)
Dysthyroïdie	11 (5,8)	-	1,1 (0,5-3,4)	3 (1,6)	1 (0,5)
Colite	19 (9,9)	3 (1,6)	2,8 (0,5-15,6)	5 (2,6)	6 (3,1)
Hépatite	3 (1,6)	2 (1,0)	3,8 (0,5-15,9)	3 (1,6)	3 (1,6)
PI	5 (2,6)	1 (0,5)	4,0 (0,5-7,4)	5 (2,6)	5 (2,6)
Néphrite interstitielle	1 (0,5)	1 (0,5)	1,1	1 (0,5)	1 (0,5)
Articulaire	7 (3,7)	-	8,5 (1,0-17,1)	2 (1,0)	1 (0,5)
Myocardite	1 (0,5)	1 (0,5)	0,5	1 (0,5)	1 (0,5)

Annexe 9- Principaux ESi selon la molécule et la localisation

	Prurit	Rash	Vitiligo	Dysthyroïdie	Colite
<i>Mélanome</i>					
Nivolumab (n=50)	1 (2,0)	9 (18,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	11 (22,0)
Pembrolizumab (n=70)	5 (7,1)	8 (11,4)	4 (5,7)	6 (8,6)	8 (11,4)
<i>CBNPC</i>					
Nivolumab (n=191)	14 (7,3)	11 (5,8)	1 (0,5)	11 (5,8)	19 (15,8)

**Annexe 10- Description et réponse en fonction de la présence d'ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1**

	<b>ESi nécessitant l'arrêt<sup>b</sup></b>	<b>Autres ESi</b>	<b>Aucun ESi</b>
<b>Population</b>			
n	36	80	195
Age, m (min-max) - années	65 (30-87)	65 (18-88)	63 (28-88)
Sexe, no. (%)			
Homme	21 (58,3)	46 (57,5)	127 (65,1)
Femme	15 (41,6)	34 (42,5)	68 (34,9)
OMS, no. (%)			
0	14 (38,9)	34 (42,5)	55 (28,2)
1	18 (50)	41 (51,3)	110 (56,4)
2	4 (11,1)	3 (3,8)	23 (11,8)
3	-	2 (2,5)	6 (3,1)
4	-	-	
Corticothérapie, no. (%)			
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^c$	32 (88,9)	77 (96,3)	156 (80)
$>10\text{mg/j}$	4 (11,1)	3 (3,8)	36 (18,5)
Localisation, no. (%)			
Mélanome	16 (44,4)	42 (52,5)	62 (31,8)
CBNPC	20 (55,6)	38 (47,5)	133 (68,2)
Stade, no. (%)			
III	4 (11,1)	10 (12,5)	15 (7,7)
IV	32 (88,9)	70 (87,5)	180 (92,3)
Métastases cérébrales, no. (%)	8 (22,2)	18 (22,5)	54 (27,7)
Durée d'évolution, m (min-max) - années	1,6 (0,1-13,6)	2,0 (0,1-21,8)	1,0 (0-18,7)
<b>Traitement</b>			
Molécule, no. (%)			
Nivolumab	26 (72,3)	56 (70)	159 (81,5)
Pembrolizumab	10 (27,7)	24 (30)	36 (18,5)
Durée de traitement, m (min-max) - mois	5,8 (0-24,3)	9,2 (0,5-28,5)*	1,4 (0-28,7)
Meilleure réponse observée, no. (%)			
Réponse complète	6 (17,1)	10 (12,5)	3 (1,7)
Réponse partielle	10 (28,6)	36 (45)	20 (11,2)
Stabilité	11 (31,4)	19 (23,8)	27 (15,2)
Progression	8 (22,9)	15 (18,8)	128 (71,9)
Taux de réponse objective, no. (%)	16 (45,7)	46 (57,5)	23 (12,9)
Taux de contrôle de la maladie, no. (%)	27 (77,1)	65 (81,3)	50 (28,1)
<b>Tolérance</b>			
Tous ESi, no.	58	108	
ESi par patient, no.	1,6	1,6	
ESi par patient par mois de traitement, m	0,27	0,13	
ESi de grade 3-5, no. (%)	20 (55,6)	2 (2,5)	
Délai de survenue du 1 <sup>er</sup> ESi, m (min-max) - mois	3,8 (0,3-15,9)	1,9 (0,5-27,3)	
Corticothérapie <sup>a</sup> , no. (%)	32 (88,9)	11 (13,8)	
Arrêt de l'anti-PD1, no. (%)	36 (100)	0 (0)	
Type d'ESi, no. (%)			
Peau	9 (25)	47 (58,8)	
Vitiligo	1 (2,8)	7 (8,8)	
Rash	4 (11,1)	24 (30)	
Articulaire	6 (16,7)	6 (7,5)	
Hépatite	5 (13,9)	0 (0)	
Colite	12 (33,3)	26 (32,5)	
Endocrinien	6 (16,7)	16 (20)	
Dysthyroïdie	2 (5,6)	16 (20)	
Néphrite interstitielle	5 (13,9)	0 (0)	
PI	8 (22,2)	1 (1,3)	
Myocardite	2 (5,6)	0 (0)	
Autre	4 (11,1)	5 (6,3)	

<sup>a</sup>corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur <sup>b</sup>ESi nécessitant l'arrêt de l'anti-PD1  
<sup>c</sup>dans le mois précédant la 1<sup>er</sup>e administration d'anti-PD1 \*p<0.05 par comparaison aux ESi ne nécessitant pas l'arrêt

Annexe 11- Description et réponse en fonction de la présence d'ESi nécessitant une corticothérapie

	ESi nécessitant une corticothérapie <sup>a</sup>	Autres ESi	Aucun ESi
<b>Population</b>			
n	43	72	195
Age, m (min-max) - années	67 (30-87)	64 (18-88)	63 (28-88)
Sexe, no. (%)			
Homme	25 (58,1)	41 (56,9)	127 (65,1)
Femme	18 (41,9)	31 (43,1)	68 (34,9)
OMS, no. (%)			
0	18 (41,9)	30 (41,7)	55 (28,2)
1	23 (53,5)	35 (48,6)	110 (56,4)
2	2 (4,7)	5 (6,9)	23 (11,8)
3	-	2 (2,8)	6 (3,1)
4	-		
Corticothérapie, no. (%)			
Pas de CTC ou $\leq 10\text{mg/j}^b$	40 (93)	68 (94,4)	156 (80)
$>10\text{mg/j}$	3 (7)	4 (5,6)	36 (18,5)
Localisation, no. (%)			
Mélanome	21 (48,8)	36 (50)	62 (31,8)
CBNPC	22 (51,2)	36 (50)	133 (68,2)
Stade, no. (%)			
III	5 (11,6)	8 (11,1)	15 (7,7)
IV	38 (88,4)	64 (88,9)	180 (92,3)
Métastases cérébrales, no. (%)	13 (30,2)	13 (18,1)	54 (27,7)
Durée d'évolution, m (min-max) - années	2,0 (0,1-13,6)	1,6 (0,1-21,8)	1,0 (0-18,7)
<b>Traitement</b>			
Molécule, no. (%)			
Nivolumab	31 (72,1)	50 (69,4)	159 (81,5)
Pembrolizumab	12 (27,9)	22 (30,6)	36 (18,5)
Durée de traitement, m (min-max) - mois	5,6 (0-28,0)	10,0 (0,47-28,5)*	1,4 (0-28,7)
Meilleure réponse observée, no. (%)			
Réponse complète	5 (11,9)	11 (15,3)	3 (1,7)
Réponse partielle	15 (35,7)	30 (41,7)	20 (11,2)
Stabilité	14 (33,3)	16 (22,2)	27 (15,2)
Progression	8 (19,0)	15 (20,8)	128 (71,9)
Taux de réponse objective, no. (%)	20 (47,6)	41 (56,9)	23 (12,9)
Taux de contrôle de la maladie, no. (%)	34 (81,0)	57 (79,2)	50 (28,1)
<b>Tolérance</b>			
Tous ESi, no.	67	98	
ESi par patient, no.	1,6	1,4	
ESi par patient par mois de traitement, m	0,27	0,11	
ESi de grade 3-5, no. (%)	19 (44,2)	3 (4,2)	
Délai de survenue du 1 <sup>er</sup> ESi, m (min-max) -	3,8 (0,3-27,3)	1,9 (0,5-15,6)	
Corticothérapie <sup>a</sup> , no. (%)	43 (100)	0 (0)	
Arrêt de l'anti-PD1, no. (%)	31 (72,1)	5 (6,9)	
Type d'ESi, no. (%)			
Peau	13 (30,2)	42 (58,3)	
Vitiligo	2 (4,7)	6 (8,3)	
Rash	5 (11,6)	22 (30,6)	
Articulaire	7 (16,3)	5 (6,9)	
Hépatite	5 (11,6)	0 (0)	
Colite	15 (34,9)	23 (31,9)	
Endocrinien	7 (16,3)	15 (20,8)	
Dysthyroïdie	4 (9,3)	14 (19,4)	
Néphrite interstitielle	5 (11,6)	0 (0)	
PI	9 (20,9)	0 (0)	
Myocardite	2 (4,7)	0 (0)	
Autre	4 (9,3)	5 (6,9)	

<sup>a</sup>corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur <sup>b</sup>dans le mois précédant la 1<sup>ere</sup> administration d'anti-PD1 \*p<0.05 par comparaison aux ESi nécessitant une corticothérapie

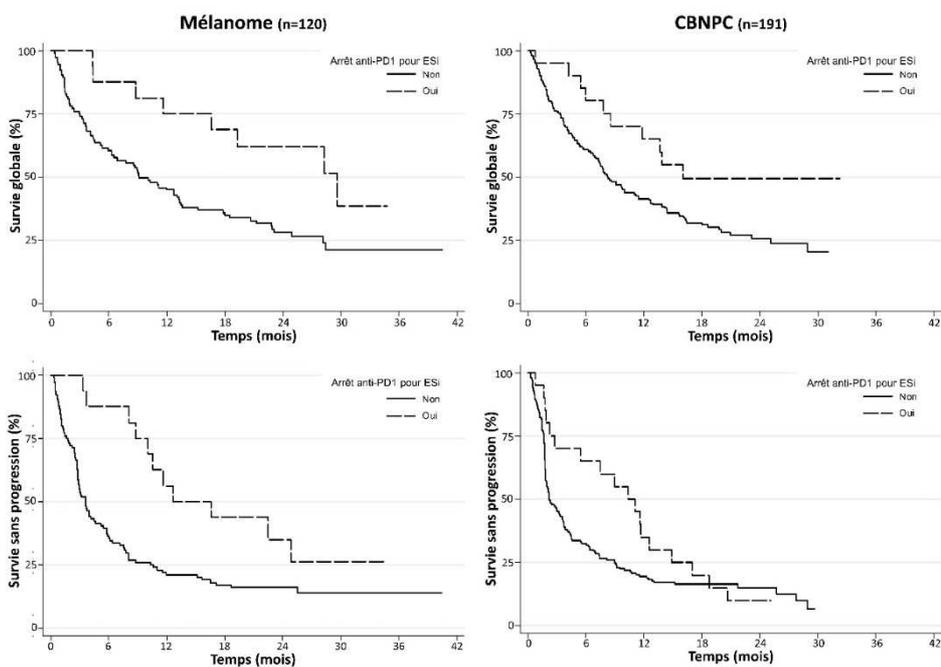
Annexe 12- Description et efficacité en fonction de la présence d'ESi

	≥1 ESi	Aucun ESi
<b>Population</b>		
n	116	195
Age, m (min-max) - années	65 (18-88)	63 (28-88)
Sexe, no. (%)		
Homme	67 (57,8)	127 (65,1)
Femme	49 (42,2)	68 (34,9)
OMS, no. (%)		
0	48 (41,4)	55 (28,2)
1	59 (50,9)	110 (56,4)
2	7 (6,0)	23 (11,8)
3	2 (1,7)	6 (3,1)
4	-	
Corticothérapie, no. (%)		
Pas de CTC ou ≤10mg/j <sup>a</sup>	109 (94)	156 (80)*
>10mg/j	7 (6)	36 (18,5)
Localisation, no. (%)		
Mélanome	58 (50,0)	62 (31,8)*
CBNPC	58 (50,0)	133 (68,2)
Stade, no. (%)		
III	14 (12,1)	15 (7,7)
IV	102 (87,9)	180 (92,3)
Métastases cérébrales, no. (%)	26 (22,4)	54 (27,7)
Durée d'évolution, m (min-max) - années	1,9 (0,1-21,8)	1,0 (0-18,7)*
<b>Traitement</b>		
Molécule, no. (%)		
Nivolumab	82 (70,7)	159 (81,5)*
Pembrolizumab	34 (29,3)	36 (18,5)
Durée de traitement, m (min-max) - mois	8,9 (0-28,5)	1,4 (0-28,7)*
Meilleure réponse observée, no. (%)		
Réponse complète	16 (13,9)	3 (1,7)
Réponse partielle	46 (40)	20 (11,2)
Stabilité	30 (26,1)	27 (15,2)
Progression	23 (20)	128 (71,9)
Taux de réponse objective, no. (%)	62 (53,9)	23 (12,9)*
Taux de contrôle de la maladie, no. (%)	92 (80)	50 (28,1)

<sup>a</sup>dans le mois précédant la 1ere administration d'anti-PD1 \*p<0.05

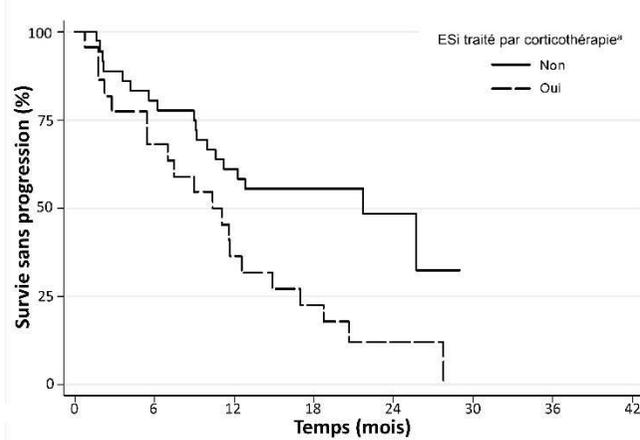
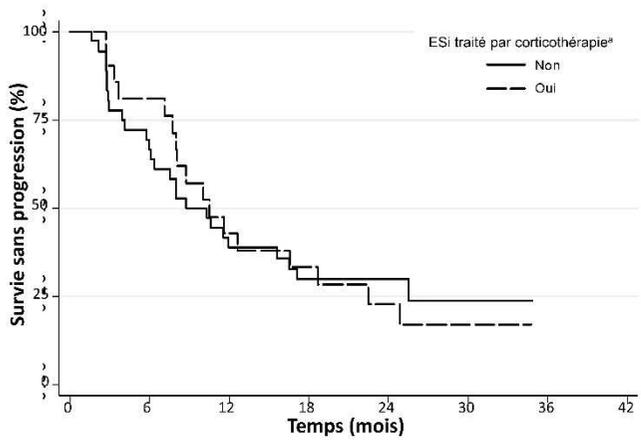
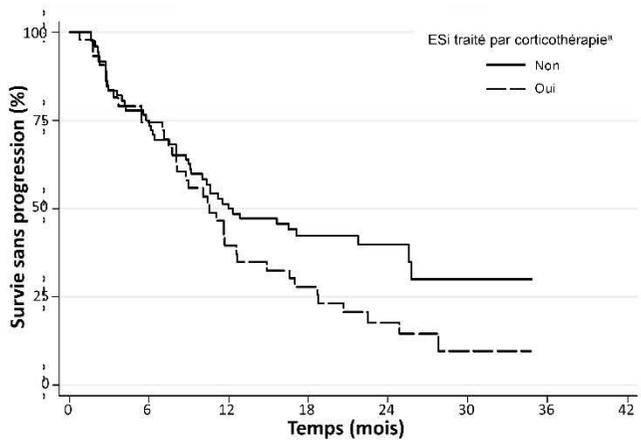
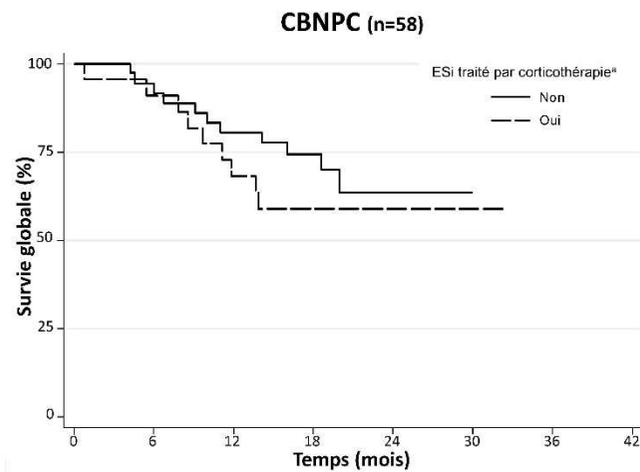
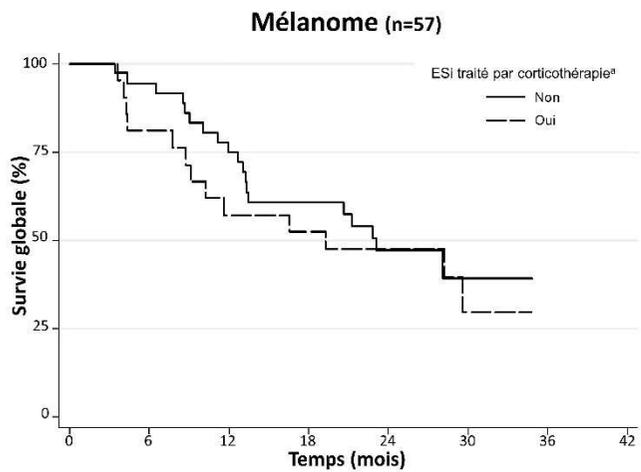
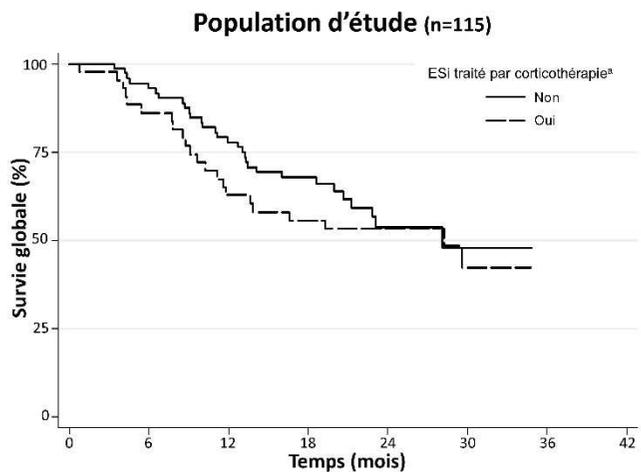
### Annexe 13- Survie chez les patients ayant arrêté l'anti-PD1 pour ESI

Les courbes en pointillés représentent les patients n'ayant pas présenté un ESI ou ayant présenté un ESI ne nécessitant pas l'arrêt de l'anti-PD1



### Annexe 14- Survie chez les patients atteints d'ESi selon le traitement de l'ESi

<sup>a</sup>corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur



**Annexe 15 - Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un groupage HLA**

**Population d'étude pour le HLA**

Patients	
n	29
Age, m (min-max) - années	65,1 (39,8-89,5)
Sexe, no. (%)	
Homme	12 (41,4)
Femme	17 (58,6)
Localisation, no. (%)	
Mélanome	17 (58,6)
CBNPC	12 (41,4)
Stade, no. (%)	
III	1 (3,4)
IV	28 (96,6)
Traitement	
Molécule, no. (%)	
Nivolumab	13 (44,8)
Pembrolizumab	5 (17,2)
Ipilimumab	3 (10,3)
Nivolumab+Ipilimumab	8 (27,6)
Nombre de perfusions, m (min-max)	7 (1-26)
Tolérance	
Tous ESi, no.	45
ESi par patient, no.	1,5
ESi par patient par mois de traitement, m	0,47
ESi de grade 3-5, no. (%)	22 (78,6)
Corticothérapie, no. (%)	26 (89,7)
Autre immunosuppresseur, no. (%)	7 (24,1)
Arrêt de l'anti-PD1, no. (%)	26 (89,7)
Type d'ESi, no. (%)	
Peau	5 (17,2)
Vitiligo	0 (0)
Rash	1 (3,4)
Articulaire	3 (10,3)
Hépatite	10 (34,5)
Colite <sup>a</sup>	10 (34,5)
Endocrinien	8 (27,6)
Dysthyroïdie	2 (6,9)
Néphrite interstitielle	5 (17,2)
PI	0 (0)
Myocardite	0 (0)
Autre <sup>b</sup>	4 (13,8)

<sup>a</sup>dont diabète (n=4) et hypophysite (n=2) <sup>b</sup>dont pancréatite, neutropénie, PTI, dysautonomie (n=1 chacun)

Annexe 16 - Fréquences phénotypiques dans notre population et chez des contrôles

	Population d'étude	Contrôles sains	p
HLA-A			
n	29	1014	
Fréquence phénotypique (%)			
1	10,9	10,9	0,66
2	23,4	25,2	0,75
3	12,5	11,3	0,51
11	3,1	6,1	0,77
23	0	3,0	0,40
24	4,7	9,2	0,47
25	3,1	1,3	0,18
26	4,7	3,6	0,45
29	7,8	6,2	0,38
30	0	4,2	0,16
31	1,6	3,3	1
32	1,6	3,4	1
33	0	2,0	0,62
34	1,6	0,4	0,23
36	0	0	1
66	1,6	0,6	0,31
68	4,7	3,2	0,43
69	0	0,2	1
74	0	0,2	1
80	0	0	1

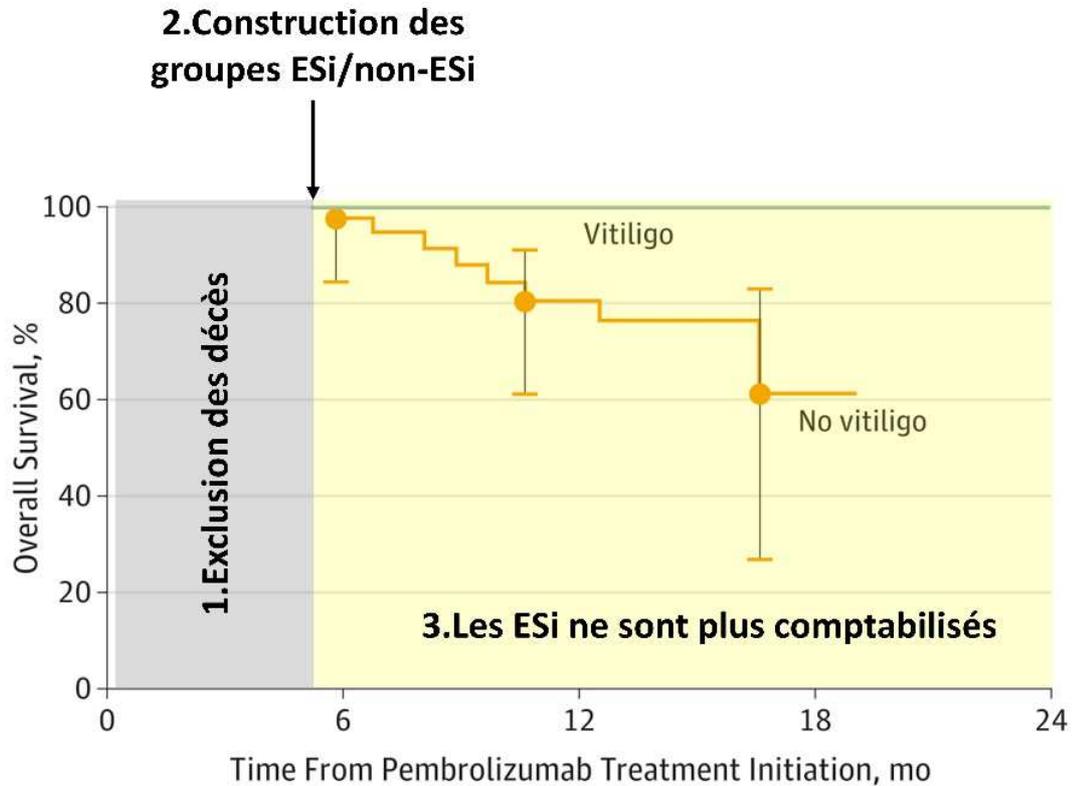
Seuil  $\alpha'$  fixé à 0,0008

	Population d'étude	Contrôles sains	p
<b>HLA-B</b>			
n	29	1014	
Fréquence phénotypique (%)			
7	9,4	9,1	0,64
8	9,4	7,9	0,45
13	0	1,9	0,62
14	6,3	4,8	0,35
15	4,7	6,9	0,79
18	1,6	6,1	0,25
27	1,6	4,2	0,72
35	4,7	8,8	0,47
37	0	1,2	1
38	1,6	2,4	1
39	6,3	2,1	0,04
40	1,6	5,1	0,52
41	0	0,9	1
42	0	0,3	1
44	17,2	15,0	0,35
45	1,6	0,6	0,32
46	0	0,1	1
47	0	0,2	1
48	0	0,2	1
49	1,6	2,4	1
50	1,6	1,5	0,59
51	9,4	8,2	0,47
52	1,6	0,7	0,36
53	0	0,7	1
55	0	1,3	1
56	0	0,9	1
57	1,6	3,2	1
58	1,6	1,5	0,59
67	1,6	0	0,05
72	3,1	0	0,003
78	0	0	1
<b>HLA-DRB1</b>			
n	28	1014	
Fréquence phénotypique (%)			
01	9,7	10,4	0,82
03	6,5	8,9	1
04	17,7	12,8	0,15
07	17,7	14,7	0,33
08	4,8	4,1	0,49
09	0	1,0	1
10	1,6	1,1	0,50
11	6,5	11,6	0,39
12	0	1,4	1
13	8,1	15,1	0,33
14	1,6	3,8	0,72
15	8,1	10,9	0,83
16	4,8	1,9	0,10

Seuil  $\alpha$ ' fixé à 0,0008

### Annexe 17- Principes de l'analyse landmark

Les données représentent les courbes de survie globale de patients atteints de mélanome traités par pembrolizumab en fonction de la survenue de vitiligo avant 20 semaines de traitement. L'analyse landmark consiste à (1) exclure les patients décédés avant une date fixée au préalable, ici 20 semaines ; (2) construire les groupes à la date de 20 semaines en fonction de la survenue d'un ESi dans la période précédente ; (3) débiter l'analyse de la survie à cette date, sans comptabiliser les ESi ultérieurs. D'après Hua et al(69).



---

## TITLE: IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS RELATED TO NIVOLUMAB AND PEMBROLIZUMAB IN MELANOMA AND NON-SMALL CELL LUNG CANCER : CAUSES AND IMPLICATIONS IN A REAL-LIFE COHORT STUDY

---

### ABSTRACT:

**Context:** Anti-PD1, notably nivolumab and pembrolizumab, can trigger immune-related adverse events (irAEs). Our study aimed to assess the association between irAEs and the antitumor activity of these drugs, already reported in clinical trials, and to identify predictive factors associated to irAEs. **Methods:** Real-life retrospective cohort study of all consecutive patients not included in clinical trials who received nivolumab or pembrolizumab alone for melanoma or non-small cell lung cancer (NSCLC) in our institution (IUCT-Oncopôle et CHU de Toulouse), identified by pharmacy records. **Results:** 311 patients were included from 15<sup>th</sup> September 2014 to 30<sup>th</sup> December 2016, of which 120 (38.6%) had melanoma and 191 (61.4%) had NSCLC. 241 (77.5%) were treated with nivolumab and 70 (22.5%) with pembrolizumab. Median follow-up was 9.7 months. 166 irAEs were observed in 116 patients (37.3%) and occurred early (before 12 weeks in melanoma patients or 8 weeks in NSCLC patients) in 63 patients (20.3%). In multivariate analysis, the overall survival was significantly lengthened in patients with irAEs (early irAEs: HR 0.47,  $p < 0.001$ , and late irAEs: HR 0.14,  $p < 0.001$ ), but not progression free survival. The overall response rate was significantly higher in patients with immune-related colitis ( $p < 0.05$ ). The survival without irAEs was significantly shortened when cancer duration exceeded 2.8 years (multivariate HR 1.64,  $p = 0.011$ ). **Discussion:** Our study confirms and extends in real life the association between irAEs and antitumor activity and suggests that the treatment response is better in patients with late or gastrointestinal irAEs. We describe for the first time a factor associated with an increased risk of irAE: the time to anti-PD1. **Conclusion:** The occurrence of irAEs in patients treated with anti-PD1 is associated with a good prognosis. The management of cancer patients with irAEs is a new challenge and may benefit from interdisciplinary consultation. Further studies are required to identify biological factors predictive of irAEs.

---

**KEYWORDS:** melanoma, non-small cell lung cancer, anti-PD1, nivolumab, pembrolizumab, immune-related adverse events, survival, overall response rate, prognostic factors, predictive factors

---

---

## EFFETS SECONDAIRES DES ANTI-PD1 EN CANCEROLOGIE : IMPLICATIONS PRONOSTIQUES ET FACTEURS PREDICTIFS

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Contexte** : Le nivolumab et le pembrolizumab, deux anti-PD1, peuvent entraîner des effets secondaires immunologiques (ESi). Notre objectif était de préciser l'association entre ESi et efficacité antitumorale, déjà rapportée dans des essais thérapeutiques (ET), et d'identifier des facteurs prédictifs d'ESi. **Méthodes** : Cohorte en vie réelle rétrospective de tous les patients consécutifs majeurs ayant reçu nivolumab ou pembrolizumab seul hors ET pour un mélanome ou un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) à l'IUCT-Oncopôle ou au CHU de Toulouse, identifiés via le registre exhaustif de la pharmacie. **Résultats** : Ont été inclus 311 patients, dont 120 (38.6%) atteints de mélanome et 191 (61.4%) de CBNPC. 241 patients (77.5%) étaient traités par nivolumab et 70 (22.5%) par pembrolizumab. Au cours du suivi, d'une durée médiane de 9.7 mois, 166 ESi étaient observés chez 116 patients (37.3%). Les ESi étaient précoces (avant 12 ou 8 semaines en cas de mélanome ou 8 semaines en cas de CBNPC) chez 63 patients (20.3%). En analyse multivariée, la survie globale était significativement allongée en cas d'ESi, qu'il soit précoce (HR 0.47,  $p < 0.001$ ) ou tardif (HR 0.14,  $p < 0.001$ ), mais pas la survie sans progression. Le taux de réponse antitumorale objective était significativement plus élevé en cas d'hépatite ou de colite ( $p < 0.05$ ). La survie sans ESi était significativement raccourcie en cas de durée de la maladie  $\geq 2.8$  ans (HR multivarié 1.64,  $p = 0.011$ ). **Discussion** : Notre étude confirme en vie réelle l'association entre ESi et efficacité antitumorale, avec un effet plus marqué en cas d'ESi tardif ou digestif. Nous décrivons pour la 1<sup>ère</sup> fois un facteur associé à un risque d'ESi augmenté : la durée d'évolution de la maladie tumorale. **Conclusion** : La survenue d'un ESi sous anti-PD1 améliore le pronostic du cancer. Prendre en charge un patient atteint de cancer et chez lequel un ESi est survenu sous anti-PD1 représente un défi thérapeutique, justifiant la discussion du dossier en RCP. D'autres études visant à identifier des paramètres biologiques prédictifs d'ESi sont nécessaires.

---

TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS: cf avant-dernière page

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine interne

---

MOTS-CLÉS : mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, anti-PD1, effets secondaires, survie, taux de réponse, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Laurent ALRIC