

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNÉE : 2024**

**THÈSE 2024 TOU3 2036**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par  
**DUPOUY Claire**

**LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE**

Date de soutenance : le 14 juin 2024

Directeur de thèse : Monsieur LE NAOUR Augustin  
Co-directeur de thèse : Monsieur DELCOMBEL Hugo

**JURY**

Présidente : Madame COSTE Agnès  
1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur LE NAOUR Augustin  
2<sup>ème</sup> assesseur : Monsieur DELCOMBEL Hugo  
3<sup>ème</sup> assesseur : Madame DUSSAUT Julie

Maj. le 17/04/2024

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 17/04/2024**

**Professeurs Emérites**

|               |                           |              |             |
|---------------|---------------------------|--------------|-------------|
| Mme BARRE A.  | Biologie Cellulaire       | M. PARINI A. | Physiologie |
| M. BENOIST H. | Immunologie               |              |             |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |              |             |
| M. ROUGE P.   | Biologie Cellulaire       |              |             |
| M. SALLES B.  | Toxicologie               |              |             |

**Professeurs des Universités**

| <b>Hospitalo-Universitaires</b>       |                           | <b>Universitaires</b>          |                          |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Mme AYYOUB M.                         | Immunologie               | Mme BERNARDES-GENISSON V.      | Chimie thérapeutique     |
| M. CESTAC P.                          | Pharmacie Clinique        | Mme BOUTET E.                  | Toxicologie - Sémiologie |
| M. CHATELUT E.                        | Pharmacologie             | Mme COSTE A.                   | Parasitologie            |
| Mme DE MAS MANSAT V.                  | Hématologie               | Mme COUDERC B.                 | Biochimie                |
| M. FAVRE G.                           | Biochimie                 | M. CUSSAC D. (Doyen-directeur) | Physiologie              |
| Mme GANDIA P.                         | Pharmacologie             | Mme DERAEEVE C.                | Chimie Thérapeutique     |
| M. PASQUIER C.                        | Bactériologie - Virologie | Mme ECHINARD-DOUIN V.          | Physiologie              |
| Mme ROUSSIN A.                        | Pharmacologie             | M. FABRE N.                    | Pharmacognosie           |
| Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe) | Pharmacie Clinique        | Mme GIROD-FULLANA S.           | Pharmacie Galénique      |
| M. VALENTIN A.                        | Parasitologie             | M. GUIARD B.                   | Pharmacologie            |
|                                       |                           | M. LETISSE F.                  | Chimie pharmaceutique    |
|                                       |                           | Mme MULLER-STAUMONT C.         | Toxicologie - Sémiologie |
|                                       |                           | Mme REYBIER-VUATTOUX K.        | Chimie analytique        |
|                                       |                           | M. SEGUI B.                    | Biologie Cellulaire      |
|                                       |                           | Mme SIXOU S.                   | Biochimie                |
|                                       |                           | Mme TABOULET F.                | Droit Pharmaceutique     |
|                                       |                           | Mme WHITE-KONING M.            | Mathématiques            |

## Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires  |                      | Universitaires              |                           |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. DELCOURT N.            | Biochimie            | Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme JOUANJUS E.           | Pharmacologie        | Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.    | Droit Pharmaceutique | M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| Mme KELLER L.             | Biochimie            | Mme BON C. (*)              | Biophysique               |
| M. PUISSET F. (*)         | Pharmacie Clinique   | M. BOUAJILA J. (*)          | Chimie Analytique         |
| Mme ROUCH L. (*)          | Pharmacie Clinique   | M. BROUILLET F. (*)         | Pharmacie Galénique       |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C     | Pharmacie Clinique   | Mme CABOU C.                | Physiologie               |
| Mme SALABERT A.S.         | Biophysique          | Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
| Mme SERONIE-VIVIEN S. (*) | Biochimie            | Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)    | Bactériologie - Virologie |
| Mme THOMAS F. (*)         | Pharmacologie        | Mme COLACIOS C. (*)         | Immunologie               |
|                           |                      | Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
|                           |                      | Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
|                           |                      | Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
|                           |                      | Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
|                           |                      | Mme GADEA A.                | Pharmacognosie            |
|                           |                      | Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
|                           |                      | Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
|                           |                      | Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
|                           |                      | Mme LE LAMER A-C. (*)       | Pharmacognosie            |
|                           |                      | M. LE NAOUR A.              | Toxicologie               |
|                           |                      | M. LEMARIE A. (*)           | Biochimie                 |
|                           |                      | M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
|                           |                      | Mme MONFERRAN S. (*)        | Biochimie                 |
|                           |                      | M. PILLOUX L.               | Microbiologie             |
|                           |                      | Mme ROYO J.                 | Chimie Analytique         |
|                           |                      | M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
|                           |                      | M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
|                           |                      | M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
|                           |                      | Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
|                           |                      | Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique       |
|                           |                      | Mme VANSTEELANDT M.         | Pharmacognosie            |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires |                                  | Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER) |                       |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| M. AL SAATI A                       | Biochimie                        | Mme CROSSAY E.                                           | Pharmacognosie        |
| Mme BAKLOUTI S.                     | Pharmacologie                    | Mme GRISETI H.                                           | Biochimie             |
| Mme CLARAZ P.                       | Pharmacie Clinique               | Mme MALLI S.                                             | Pharmacie Galénique   |
| Mme CHAGNEAU C.                     | Microbiologie                    | Mme MTAT DALILA D.                                       | Chimie Pharmaceutique |
| Mme DINTILHAC A                     | Droit Pharmaceutique             | Mme MONIER M.                                            | Microbiologie         |
| M. GRACIA M.                        | Pharmacologie                    | M. TABTI R.                                              | Chimie Thérapeutique  |
| Mme RIGOLOT L                       | Biologie Cellulaire, Immunologie |                                                          |                       |
| Mme STRUMIA M.                      | Pharmacie Clinique               |                                                          |                       |

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur Augustin LE NAOUR**, je vous remercie pour m'avoir encadré tout au long de cette thèse. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse, pour votre implication et votre disponibilité qui m'ont permis de mener à bien ce projet.

**A Madame Agnès COSTE**, un grand merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je suis reconnaissante de l'intérêt que vous portez à ma thèse et espère que celle-ci sera à la hauteur de vos attentes.

**A Monsieur Hugo DECOMBEL**, je te remercie pour l'accompagnement précieux que tu m'as apporté tout au long de mon projet de thèse. Merci pour ton aide et ton investissement, ainsi que pour tes conseils avisés au cours de nos nombreux points thèse. Tes connaissances et l'intérêt que tu portes au domaine de l'immunothérapie ont été une source d'inspiration et de motivation pour moi, je t'en suis grandement reconnaissante.

**A Mademoiselle Julie DUSSAUT**, un immense merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tes heures de relectures, tes précieux conseils et ton amitié qui m'est si chère. Tes encouragements constants et ton soutien m'ont accompagné tout au long de ce parcours, et je suis extrêmement heureuse de pouvoir compter sur ta présence en ce moment si important pour moi. Merci encore pour tout, tu es une amie formidable, je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie.

**A mes chers parents**, je vous remercie pour tout l'amour et le soutien que vous m'apportez chaque jour. Je vous remercie pour vos encouragements et votre aide durant ces longues années d'études, mes projets se réalisent grâce à vous ! Vous avez toujours été là pour moi, pour m'encourager dans les moments difficiles et pour célébrer mes réussites. Vous m'avez appris les valeurs importantes de la vie et je vous en serai toujours reconnaissante. **Maman**, je tiens à te remercier tout particulièrement pour ton amour inconditionnel et ta bienveillance. Les moments de bonheur que nous partageons chaque jour renforcent ce lien précieux qui nous unit et me guide au quotidien. **Papa**, tu m'as transmis tes valeurs et ta détermination qui m'ont permis de m'accomplir dans mes projets personnels et professionnels. Du fond du cœur, merci. Je vous aime plus que les mots ne peuvent le dire.

**A Sophie et François**, grandir à vos côtés avec chacun nos caractères bien différents a fait de notre amour fraternel notre plus grande richesse. Vos présences dans ma vie ont apporté une valeur inestimable, créant des souvenirs précieux et des moments de complicité inoubliables. **Sophie**, tu m'as inspirée à donner le meilleur de moi-même et à atteindre mes objectifs. Nos bons moments partagés, nos soirées en tête à tête et nos voyages ont marqué mes années étudiantes et ont fait de cette période un souvenir inoubliable. **François**, ta bonne humeur constante est un véritable bol d'air frais pour moi. Tu as une manière unique de rendre les gens heureux grâce à ton humour et ta joie de vivre communicative. Merci à tous les deux de faire partie intégrante de ma vie.

**A ma chère Mamie**, merci pour ta tendresse, ta bienveillance et tout l'amour que tu me portes. Les valeurs que tu m'as transmises, au côté de Papy, ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. **A mon cher papy**, j'espère que tu es fier de ta « petite pharmacienne ». Ton absence laisse un vide immense dans nos vies, mais ton souvenir et les précieux moments partagés resteront à jamais gravés dans nos cœurs.

**A ma grande famille, mes oncles, mes tantes et mes cousins**, présents depuis toujours, merci pour votre amour, vos valeurs et les jolis moments de partage. Nos repas animés, nos week-ends famille à Chaum et nos interminables parties de jeux sont des souvenirs chers à mes yeux.

**A Benjamin**, merci pour tes encouragements, ta patience, ton aide et le soutien dont tu fais preuve au quotidien. Merci d'être là pour moi, de partager les hauts et les bas, les rires et les larmes. Merci pour tous les souvenirs que nous avons créés ensemble et pour tous ceux que nous créerons encore à l'avenir.

**A tous ceux qui, de près ou de loin, ont fait partie de ma vie, merci ! A Anaïs**, pour avoir embelli mes années étudiantes, nos moments de partage et de complicité ont rendu cette période si spéciale et inoubliable (notamment nos innombrables fous-rires en TP) ; **à Emma** ma binôme de la fac, malgré tous nos mauvais choix communs, celui de partager ce stage à l'Oncopole avec toi a été l'un des meilleurs et m'a permis de consolider une amitié qui m'est aujourd'hui très chère, **à Claire** pour ta présence depuis toutes ces années, ton amitié compte beaucoup pour moi, **à Léopold** pour tous ces bons moments passés ensemble et pour ton soutien, **à Edmée** pour me donner la chance de partager ta passion, passer du temps avec toi et avec tes chevaux me ressource chaque semaine et je te remercie pour ça, **à Hervé**, merci d'avoir accepté d'être mon parrain il y a 25 ans, j'espère que tu es fier de ta filleule.

Aux équipes officinales avec qui j'ai pu travailler, et notamment à la pharmacie la Toulousaine pour m'avoir lancé dans mes débuts en tant que pharmacienne. Merci à **Marianne** pour ta bonne humeur et à **Vero** pour ton aide précieuse pour l'écriture de ma thèse ! A l'équipe de la pharmacie du Levant à Gruissan, un grand merci de m'accueillir une nouvelle fois dans votre équipe pour la saison estivale, je suis impatiente de partager de nouveaux moments à vos côtés.

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont soutenue tout au long de la réalisation de cette thèse et qui ont contribué à son achèvement. Un grand merci à tous les patients qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ANDPC : agence nationale du développement professionnel continu

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT / ALAT : aspartate aminotransférase / alanine aminotransférase

ASCO : american society of clinical oncology

CAR-T : Chimeric Antigenic Receptor - T

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

CSP : code de la santé publique

CTCAE : common terminology criteria for adverse events ou critères terminologiques communs pour les événements indésirables

CTL : lymphocyte T cytotoxique

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4

DCC : dossier communiquant de cancérologie

DMP : dossier médical partagé

DPC : développement professionnel continu

EI : effet indésirable

FDA : *food and drug administration*

FITC : société française d'immunothérapie du cancer

HAD : hospitalisation à domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

HPST : loi hôpital patients santé territoires

ICI : immune checkpoint inhibitors ou inhibiteurs de point de contrôle

IFN- $\gamma$  : interféron- $\gamma$

IL-2 : interleukine 2

INCa : institut national du cancer

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

irAE : *immune-related adverse events* ou effets indésirables d'origine immunitaire

IV : intra-veineux

LAG-3 : lymphocyte activation gene-3

LSN : limite supérieure de la norme

LT : lymphocyte T

NK : natural killer

PD-L1 : *programmed death ligand-1*

PGE2 : prostaglandine E2

SC : sous-cutané

SFPO : société française de pharmacie oncologique

T4L : thyroxine libre

TCR : T cell receptor

TGF- $\beta$  : transforming growth factor ou facteur de croissance transformant bêta

Th : T helper ou lymphocyte T axillaire

TNF- $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale- $\alpha$

TSH : thyroestimuline ou thyrotrophine

URPS : unions régionales de professionnels de santé

## **LISTE DES FIGURES**

|                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURE 1 : ILLUSTRATION DU MÉCANISME DE SÉLECTION DES TUMEURS .....                                                                                                                                                                                | 17  |
| FIGURE 2 : PROGRESSION TUMORALE ET GENERATION D'HETEROGENEITE SELON LE MODELE DE<br>L'EVOLUTION DARWINIENNE .....                                                                                                                                  | 20  |
| FIGURE 3 : RECONNAISSANCE DES PEPTIDES A LA SURFACE DES CELLULES TUMORALES .....                                                                                                                                                                   | 22  |
| FIGURE 4 : ACTIVATION DU LT CD4.....                                                                                                                                                                                                               | 23  |
| FIGURE 5 : RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE DES LT CD8.....                                                                                                                                                                                       | 24  |
| FIGURE 6 : THÉORIE DE L'IMMUNOSURVEILLANCE ET DE L'ÉCHAPPEMENT.....                                                                                                                                                                                | 27  |
| FIGURE 7 : MÉCANISMES D'ÉCHAPPEMENT DE LA TUMEUR AU SYSTÈME IMMUNITAIRE .....                                                                                                                                                                      | 28  |
| FIGURE 8 : RÉGULATION DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES .....                                                                                                                                                                                        | 30  |
| FIGURE 9 : REPRÉSENTATION DES PRINCIPAUX CHECKPOINTS IMMUNITAIRES.....                                                                                                                                                                             | 31  |
| FIGURE 10 : PEMBROLIZUMAB NÉOADJUVANT-ADJUVANT OU ADJUVANT UNIQUEMENT DANS LE<br>MÉLANOME AVANCÉ.....                                                                                                                                              | 36  |
| FIGURE 11 : MODE D'ACTION DES ANTI-CTLA4.....                                                                                                                                                                                                      | 39  |
| FIGURE 12 : COURBES DE KAPLAN-MEIER POUR LA SURVIE GLOBAL DES PATIENTS ATTEINTS D'UN<br>MÉLANOME MÉTASTATIQUE SOUS IPILIMUMAB + DACARBAZINE VS DACARBAZINE + PLACEBO .....                                                                         | 39  |
| FIGURE 13 : MODE D'ACTION DES ANTI-PD1/PD-L1 .....                                                                                                                                                                                                 | 41  |
| FIGURE 14 : COURBES DE KAPLAN-MEIER MONTRANT LA SURVIE GLOBALE (A) ET SANS PROGRESSION (B)<br>DANS LA POPULATION GLOBALE .....                                                                                                                     | 42  |
| FIGURE 15 : EVALUATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE SELON L'EXPRESSION DES DIFFÉRENTS<br>CHECKPOINTS.....                                                                                                                                             | 43  |
| FIGURE 16 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION RELATIMAB + NIVOLUMAB VS NIVOLUMAB SEUL.....                                                                                                                                                         | 45  |
| FIGURE 17 : FRÉQUENCE DES EI LIÉS À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR ICI EN MONOTHÉRAPIE SELON LA CLASSE<br>D'ICI ET LA GRAVITÉ DES EI (MÉDIANE ET PLAGE) .....                                                                                                | 51  |
| FIGURE 18 : FRÉQUENCE DES EI LIÉS À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR ICI EN MONOTHÉRAPIE SELON LE SYSTÈME<br>ORGANIQUE TOUCHE (PLAGE) .....                                                                                                                    | 51  |
| FIGURE 19 : TEMPS D'APPARITION (MÉDIANE ET PLAGE) DES EI LIÉS À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR ICI SELON<br>L'ORGANE AFFECTÉ EN MONOTHÉRAPIE OU THÉRAPIE COMBINÉE .....                                                                                      | 53  |
| FIGURE 20 : DIRECTIVES GÉNÉRALES POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU<br>TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE.....                                                                                                  | 55  |
| FIGURE 21 : SCHÉMA DE L'ÉVALUATION DE LA SURFACE CORPORELLE ATTEINTE SELON LA RÈGLE DES 9 DE<br>WALLACE .....                                                                                                                                      | 59  |
| FIGURE 22 : RÉSULTATS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE GROUPE DE PATIENT TRAITÉS AVEC ≥10MG DE<br>PREDNISONE PAR RAPPORT AU GROUPE DE PATIENT RECEVANT MOINS DE 10MG DE PREDNISONE<br>SELON (A) LE TAUX DE RÉPONSE GLOBALE, (B) LA SURVIE GLOBALE ..... | 76  |
| FIGURE 23 : CARTE PORTEFEUILLE RÉALISÉE PAR LA FITC.....                                                                                                                                                                                           | 83  |
| FIGURE 24 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITÉS PAR DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE SUR LA<br>BASE DE LA CO-ADMINISTRATION INITIALE D'ANTIBIOTIQUES ET D'INHIBITEURS DE LA POMPE A<br>PROTONS.....                                            | 90  |
| FIGURE 25 : FRÉQUENCE DE VISITES DES PHARMACIES D'OFFICINE PAR LES PATIENTS INTERROGÉS .....                                                                                                                                                       | 95  |
| FIGURE 26 : EFFETS INDÉSIRABLES RENCONTRÉS CHEZ LES PATIENTS DE L'ÉTUDE ET DEMANDES AUPRÈS DU<br>PHARMACIEN D'OFFICINE .....                                                                                                                       | 100 |
| FIGURE 27 : RECOURS À L'AUTOMÉDICATION CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ICI.....                                                                                                                                                                      | 101 |
| FIGURE 28 : ATTENTES DES PATIENTS CONCERNANT LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA GESTION<br>DU TRAITEMENT PAR IMMUNOTHÉRAPIE .....                                                                                                            | 102 |

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURE 29 : FACTEURS QUI POURRAIENT LIMITER L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS<br>IMMUNOTHERAPIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE ..... | 103 |
| FIGURE 30 : MATRICE D'HABILITATIONS DES PROFESSIONNELS DE SANTE POUR LE DMP - VERSION DU<br>10/11/2023 (V3.0.1).....                | 113 |
| FIGURE 31 : INTERFACE DE LA PLATEFORME ONCO-OCCITANIE.....                                                                          | 115 |
| FIGURE 32 : SPECTRE DES EI INDUITS PAR LES ICI SELON LA PLAQUETTE MSD .....                                                         | 117 |
| FIGURE 33 : CYCLE ET ÉTAPES DE LA RÉPONSE IMMUNE ANTI-TUMORALE SELON L'APPLICATION IMMUNO<br>TOON .....                             | 120 |
| FIGURE 34 : JEU DE CARTE PROPOSÉ PAR LE SITE FITC SUR LES TOXICITES DES IMMUNOTHÉRAPIES .....                                       | 121 |
| FIGURE 35 : INTERFACE DU JEU EN LIGNE “MON IMMUNO-POUMON” .....                                                                     | 121 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLEAU 1 : EXEMPLE DE SCHÉMA D'ADMINISTRATION DES IMMUNOTHÉRAPIES EN INTRAVEINEUX EN<br>MONOTHÉRAPIE .....           | 46 |
| TABLEAU 2 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS.....                                                      | 58 |
| TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES.....                                                                  | 59 |
| TABLEAU 4 : EXEMPLE D'ATTEINTES CUTANÉES DE GRADE 2 A 3 CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ICI.....                        | 61 |
| TABLEAU 5 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS .....                                                   | 63 |
| TABLEAU 6 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES PULMONAIRES .....                                                 | 68 |
| TABLEAU 7 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES .....                                                  | 75 |
| TABLEAU 8 : RECUEIL DES MOTIFS QUI ONT AMENES LES PATIENTS A SOLLICITER L'AIDE DE LEUR<br>PHARMACIEN D'OFFICINE ..... | 97 |

# **TABLE DES MATIERES**

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUME .....</b>                                                                                     | <b>13</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                                                                | <b>14</b> |
| <b>PARTIE I : L'IMMUNOTHÉRAPIE EN CANCÉROLOGIE.....</b>                                                 | <b>17</b> |
| 1 L'IMMUNOTHERAPIE ANTICANCEREUSE : UNE REVOLUTION DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS .....                 | 17        |
| 1.2. Le traitement du cancer : un défi de taille.....                                                   | 17        |
| 1.3. Les traitements existants contre le cancer .....                                                   | 18        |
| 1.4. Système immunitaire et cancer .....                                                                | 21        |
| 1.4.1. Rôle du système immunitaire dans la défense contre les cellules cancéreuses.....                 | 21        |
| 1.4.2. Le système immunitaire, un modèle de personnalisation, de précision et d'adaptation.....         | 25        |
| 1.4.3. Échappement des cellules cancéreuses face au système immunitaire.....                            | 26        |
| 1.4.4. Les points de contrôle immunitaires .....                                                        | 29        |
| 1.5. Définition et principe de l'immunothérapie .....                                                   | 31        |
| 1.5.1. L'immunothérapie non spécifique .....                                                            | 32        |
| 1.5.2. L'immunothérapie spécifique .....                                                                | 32        |
| 1.5.2.1. L'immunothérapie spécifique passive .....                                                      | 33        |
| 1.5.2.2. L'immunothérapie spécifique active .....                                                       | 34        |
| 1.6. La place de l'immunothérapie dans la stratégie anticancéreuse .....                                | 34        |
| 2 TRAITEMENTS ACTUELS D'IMMUNOTHERAPIE .....                                                            | 37        |
| 2.1. Les principaux médicaments d'immunothérapie et leurs cibles moléculaires .....                     | 38        |
| 2.1.1. Les anticorps anti-CTLA-4.....                                                                   | 38        |
| 2.1.2. Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 .....                                                              | 40        |
| 2.1.3. Combinaison d'inhibiteurs de checkpoints CTLA-4 et PD-1 .....                                    | 41        |
| 2.1.4. Les autres inhibiteurs de checkpoints .....                                                      | 43        |
| 2.2. Modalités et voies d'administration des immunothérapies.....                                       | 45        |
| 3 EFFETS INDESIRABLES DE L'IMMUNOTHERAPIE .....                                                         | 50        |
| <b>PARTIE II : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN</b>             |           |
| <b>IMMUNO-ONCOLOGIE .....</b>                                                                           | <b>55</b> |
| 1 STRATEGIE DE GESTION DES EI LIES AUX ICI .....                                                        | 55        |
| 1.1. Directives générales pour la gestion des effets indésirables.....                                  | 55        |
| 1.1.1. Effets indésirables dermatologiques.....                                                         | 56        |
| 1.1.2. Effets indésirables digestifs.....                                                               | 62        |
| 1.1.3. Effets indésirables pulmonaires .....                                                            | 67        |
| 1.1.4. Effets indésirables endocriniens .....                                                           | 69        |
| 1.1.5. Effets indésirables hépatiques .....                                                             | 73        |
| 1.2. Gestion du traitement stéroïdien.....                                                              | 75        |
| 1.2.1. Impact de l'utilisation des corticoïdes à l'initiation d'un traitement par ICI .....             | 75        |
| 1.2.2. Impact de l'utilisation des corticoïdes pour le traitement des irAEs sur l'efficacité des ICI .. | 77        |
| 1.3. Défis communs pour la gestion des EI .....                                                         | 79        |
| 2 PRESENTATION DU ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS               |           |
| IMMUNOTHERAPIE .....                                                                                    | 81        |
| 2.1. Education des patients .....                                                                       | 81        |

|                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2.                                                                                                                                                | Suivi des patients.....                                                                                                                                   | 84         |
| 2.3.                                                                                                                                                | Gestion des EI à l'officine et soins de support .....                                                                                                     | 86         |
| 2.4.                                                                                                                                                | Interactions médicamenteuses et automédication .....                                                                                                      | 89         |
| 2.4.1.                                                                                                                                              | Etudes des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....                                                                     | 89         |
| 2.4.2.                                                                                                                                              | Conduite à tenir en pratique.....                                                                                                                         | 91         |
| 2.5.                                                                                                                                                | Coordination avec les professionnels de santé – lien ville hôpital .....                                                                                  | 92         |
| <b>PARTIE III : EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS IMMUNOTHERAPIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION.....</b> |                                                                                                                                                           | <b>94</b>  |
| 1                                                                                                                                                   | ETUDE RETROSPECTIVE SUR LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS IMMUNOTHERAPIE ANTICANCEREUSE.....                     | 94         |
| 1.1.                                                                                                                                                | Matériel et méthode .....                                                                                                                                 | 94         |
| 1.2.                                                                                                                                                | Résultats du questionnaire.....                                                                                                                           | 95         |
| 1.2.1.                                                                                                                                              | Recueil des données sur l'expérience des patients en lien avec leur pharmacien d'officine.....                                                            | 95         |
| 1.2.2.                                                                                                                                              | Attentes des patients concernant leur accompagnement par le pharmacien d'officine.....                                                                    | 101        |
| 1.2.3.                                                                                                                                              | Identification des obstacles rencontrés par les pharmaciens d'officine dans la prise en charge des patients sous immunothérapie .....                     | 103        |
| 1.2.3.1.                                                                                                                                            | Identification des obstacles selon les patients.....                                                                                                      | 103        |
| 1.2.3.2.                                                                                                                                            | Identification des obstacles selon les pharmaciens d'officine .....                                                                                       | 105        |
| 2                                                                                                                                                   | OPTIMISATION DU ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS IMMUNOTHERAPIE : FORMATION, COORDINATION ET RESSOURCES INNOVANTES..... | 108        |
| 2.1.                                                                                                                                                | Renforcement de la formation initiale et continue des pharmaciens d'officine.....                                                                         | 108        |
| 2.2.                                                                                                                                                | Amélioration de la coordination et de la communication entre les différents professionnels de santé.....                                                  | 111        |
| 2.2.1.                                                                                                                                              | “Mon Espace Santé” .....                                                                                                                                  | 111        |
| 2.2.2.                                                                                                                                              | Dossier Communiquant en Cancérologie (DCC) .....                                                                                                          | 113        |
| 2.2.3.                                                                                                                                              | MSSanté .....                                                                                                                                             | 115        |
| 2.3.                                                                                                                                                | Développement de nouvelles ressources et outils pour renforcer l'accompagnement des patients sous immunothérapie par le pharmacien d'officine .....       | 116        |
| 2.3.1.                                                                                                                                              | Les outils dont disposent les pharmaciens pour optimiser leur accompagnement.....                                                                         | 116        |
| 2.3.2.                                                                                                                                              | Les outils mis en place pour donner aux patients les clés d'un parcours de soin autonome et informé .....                                                 | 118        |
| 3                                                                                                                                                   | PERSPECTIVE D'ÉVOLUTION DU ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE POUR UNE PRISE EN CHARGE OPTIMALE DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOTHERAPIE .....                  | 122        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                           | <b>125</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                           | <b>127</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                           | <b>130</b> |

## RESUME

La thèse présentée explore les défis et les avancées liés à la prise en charge des patients traités par immunothérapie anticancéreuse, en mettant l'accent sur le rôle émergent du pharmacien d'officine. L'immunothérapie a révolutionné le domaine de la cancérologie en introduisant une approche novatrice qui exploite la capacité naturelle du système immunitaire pour combattre le cancer. Mais l'immunothérapie entraîne avec elle de nombreux défis aussi bien pour les patients que pour les professionnels de santé. Face à la saturation des hôpitaux et aux déserts médicaux, les pharmaciens d'officine deviennent des acteurs clés pour un suivi régulier et personnalisé des patients. L'analyse des résultats d'un questionnaire mené auprès de 28 patients traités par immunothérapie anticancéreuse offre des informations clés sur leurs expériences, leurs attentes et leurs préoccupations en matière de prise en charge thérapeutique. Le questionnaire met également en lumière les obstacles qui limitent l'implication du pharmacien d'officine. La thèse propose des approches éducatives pour informer et autonomiser les patients sous immunothérapie. De même, de nouvelles actions sont mises en place pour aider le pharmacien d'officine à se former à ces nouvelles thérapeutiques, le soutenir dans son conseil et dans la gestion des effets indésirables ainsi que pour améliorer la coordination entre la ville et l'hôpital, indispensable pour une bonne continuité des soins des patients.

## INTRODUCTION

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par une croissance cellulaire anormale et incontrôlée. En France, le cancer est la première cause de mortalité prématurée, devant les maladies cardiovasculaires. En 2023, plus de 433 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués entraînant 157 000 décès. (1) Depuis 30 ans, le nombre de nouveaux cas de cancer ne cesse d'augmenter. Cette augmentation est due à plusieurs facteurs : le vieillissement de la population, l'amélioration des méthodes diagnostiques et l'augmentation de certains facteurs de risque tels que le tabagisme, l'obésité, la sédentarité et l'alcool. La complexité de cette maladie réside dans sa diversité, avec de nombreux types de cancer ayant des caractéristiques génétiques, histologiques et cliniques distinctes. Cette diversité rend le développement de traitements particulièrement complexe, posant ainsi un défi majeur en santé publique. Une approche globale et collaborative est donc indispensable pour relever ce défi. Au cours de ces dernières années, les efforts et les investissements consentis ont considérablement amélioré notre compréhension de la biologie du cancer. Nous sommes passés d'une vision simpliste d'un amas de cellules tumorales à celle d'un véritable organe, où les cellules tumorales interagissent avec leur environnement pour favoriser leur croissance et la progression de la maladie.

L'immunothérapie anti-cancéreuse est née de la conjonction d'observations cliniques et de démarches expérimentales découlant de la théorie de la surveillance immunitaire. Contrairement aux autres traitements du cancer, l'immunothérapie ne cible pas directement les cellules tumorales mais aide notre système immunitaire, nos globules blancs, pour qu'ils détruisent eux-mêmes les cellules cancéreuses. L'immunothérapie est donc une approche thérapeutique révolutionnaire qui exploite le potentiel du système immunitaire pour combattre le cancer.

Bien que l'immuno-oncologie soit la dernière révolution dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de maladies cancéreuses, le concept d'immunothérapie n'est pas nouveau. Dès 1796, Edward Jenner a posé les bases de l'immunologie avec son vaccin contre la variole. Son approche consistait à exposer le patient à une version affaiblie du virus, ce qui déclenchait une réponse immunitaire protectrice. Cette découverte a ouvert la voie au développement d'autres vaccins et a permis de mieux comprendre le fonctionnement du système immunitaire. En 1891, le Dr William Coley accompli un travail novateur en fournissant

la preuve que les toxines immunitaires bactériennes pouvaient réactiver le système immunitaire de l'hôte pour lutter contre la progression tumorale chez les patients cancéreux inopérables. (2) Même si le fonctionnement précis du système immunitaire n'était pas encore compris à l'époque, son travail a permis de démontrer le potentiel du système immunitaire pour combattre le cancer. Aujourd'hui, il est considéré comme le « père de l'immunothérapie » et ses découvertes ont ouvert la voie à une multitude de recherches et de développements pour de nouveaux traitements contre le cancer.

Depuis, la recherche fondamentale a permis de mieux comprendre les mécanismes immunologiques impliqués dans le cancer. En 2018, le prix Nobel de médecine a récompensé Tasuku Honjo et James P. Allison pour leurs travaux sur les points de contrôle immunitaires, ouvrant la voie à de nouvelles thérapies. De nos jours, l'immunothérapie offre de nouvelles perspectives et est en passe de révolutionner la prise en charge de certains cancers, jusqu'alors incurables.

Ces dernières années, nous avons assisté à l'essor de l'immunothérapie. Le nombre de patients traités par immunothérapie anticancéreuse a augmenté de manière exponentielle au cours des dernières années. En 2013, moins de 500 patients ont été traités par immunothérapie en France (selon le rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) de mai 2018 (3)), contre 62633 en 2021 (selon le panorama des cancers en France de l'INCa de 2021 (4)). Cette croissance s'explique notamment par l'augmentation du nombre de nouvelles molécules d'immunothérapie approuvées par les autorités sanitaires mais surtout par l'élargissement des indications de l'immunothérapie à de nouvelles pathologies cancéreuses et l'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des traitements d'immunothérapie.

L'émergence de ces nouveaux traitements constitue une évolution majeure dans le domaine de la cancérologie, mais expose également les professionnels de la santé à de nouveaux défis. En effet, en comparaison aux autres traitements contre le cancer, notamment les thérapies cytotoxiques où les effets sont bien connus, l'introduction des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) a révélé de nouveaux effets indésirables (EI) liés à la stimulation du système immunitaire. Les preuves grandissantes de toxicités immunitaires soulignent l'importance d'une surveillance attentive des patients sous immunothérapie anticancéreuse afin de mieux comprendre leurs profils d'innocuité. En tant que professionnel de santé de proximité, les pharmaciens pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge de ces

patients et apporter un suivi régulier. De même, face à la saturation des établissements hospitaliers et à la présence de déserts médicaux, les pharmaciens en officine sont de plus en plus sollicités pour participer à l'accompagnement des patients. Cependant, le manque de formation, de sensibilisation et de directives cliniques spécifiques constituent un obstacle majeur à l'implication des pharmaciens en officine dans la prise en charge des patients sous immunothérapie.

Dans ce contexte, cette thèse se propose d'explorer en profondeur le rôle essentiel du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients en immuno-oncologie. À travers une analyse approfondie des traitements actuels d'immunothérapie, des EI associés et des stratégies de suivi du patient, cette thèse vise à mettre en lumière l'importance de l'implication du pharmacien d'officine dans ce domaine en pleine expansion.

La première partie de cette thèse offre un panorama complet de l'immunothérapie anticancéreuse, mettant en évidence son rôle révolutionnaire dans le paysage thérapeutique actuel. Nous explorerons également les différents traitements existants, les mécanismes d'action impliqués et les défis rencontrés dans la pratique clinique.

La deuxième partie se concentre sur le rôle spécifique du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous immunothérapie. Nous examinerons en détail les stratégies de gestion des EI, l'éducation des patients, le suivi clinique et la coordination des soins entre les professionnels de santé.

Enfin, la troisième partie de cette thèse évalue l'impact de l'intervention du pharmacien d'officine et les outils dont il dispose pour améliorer la prise en charge des patients sous immunothérapie. En utilisant un questionnaire adressé aux patients sous traitement par immunothérapie anticancéreuse que j'ai élaboré, nous analyserons les défis rencontrés, les obstacles à surmonter et les perspectives d'évolution pour optimiser le rôle du pharmacien dans ce domaine.

À travers cette étude, nous aspirons à mettre en lumière le potentiel du pharmacien d'officine en tant que partenaire essentiel dans l'équipe de soins oncologiques, contribuant ainsi à une prise en charge plus complète et personnalisée des patients atteints de cancer et traités par immunothérapie anticancéreuse.

## PARTIE I : L'IMMUNOTHÉRAPIE EN CANCÉROLOGIE

### 1 L'immunothérapie anticancéreuse : une révolution dans le traitement des cancers

#### 1.2. Le traitement du cancer : un défi de taille

Le cancer est une maladie qui résulte du dérèglement des cellules de l'organisme qui perdent leur capacité de régulation et se multiplient de manière incontrôlée. Ce dérèglement, qui s'accompagne en partie d'accumulation d'anomalies génétiques, permet aux cellules tumorales d'avoir une prolifération incontrôlée et une résistance à l'apoptose intrinsèquement mais aussi d'échapper au contrôle du système immunitaire qui est normalement efficace contre les cellules tumorales. Le cancer se développe donc lorsque le système immunitaire est dépassé par les mécanismes d'échappement des cellules tumorales. L'identification de ces mécanismes ouvre autant de possibilités de traitement du cancer.

L'un des défis dans la lutte contre le cancer est, par conséquent, d'arriver à trouver des approches thérapeutiques qui soient efficaces contre un ensemble de cellules avec une forte diversité d'anomalies, évoluant très rapidement et capables de s'adapter à certains traitements par un simple mécanisme de sélection : les cellules sensibles au traitement meurent tandis que celles résistantes survivent et repeuplent progressivement l'ensemble de la tumeur qui devient alors résistante au traitement (Figure 1).

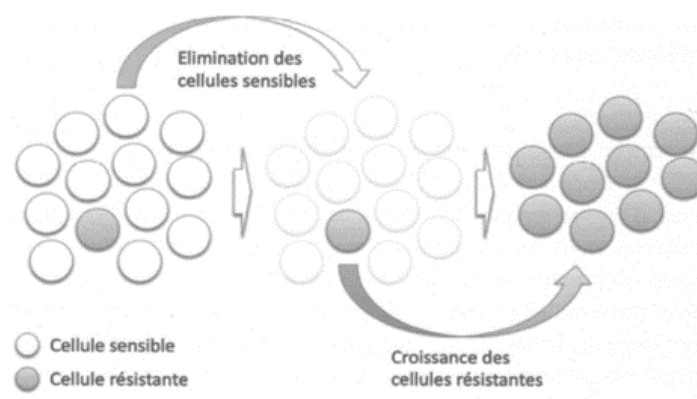


Figure 1 : ILLUSTRATION DU MÉCANISME DE SÉLECTION DES TUMEURS (issue de (5))

Ainsi, l'apparition d'un cancer se fait par étapes avec d'importantes variations dans l'expression des gènes dues à une accumulation d'altérations structurales du génome (mutations, amplifications ou délétions de gènes, réarrangements simples ou complexes, etc). L'apparition de ces modifications dans la cellule conduit à la formation d'un clone. Un clone est un ensemble cellulaire homogène issu d'une première cellule portant des caractéristiques

communes (prolifération, capacité d'invasion, etc) et partageant les mêmes mutations avec parfois une anomalie génétique prépondérante qui a initié la tumeur (comme par exemple les cancers du poumon EGFR muté). Les cellules vont ensuite acquérir d'autres anomalies au fil du temps, leur permettant de résister à la pression de sélection du système immunitaire et conduisant à l'apparition de sous-clones. Ainsi, les cellules tumorales constituent un ensemble hétérogène de groupes cellulaires d'origine clonale. Une partie de ces sous-clones présente une prolifération cellulaire plus rapide que celle des cellules normales. En effet, les cellules tumorales acquièrent également une hypermutabilité, favorisant l'apparition de nouveaux sous-clones, et une facilité pour entrer en mitose, la division cellulaire qui permet la production des cellules à l'identique lors du cycle cellulaire. Ceci conduit à terme à l'expansion du cancer.

Les cellules cancéreuses présentent des altérations génétiques qui les distinguent des cellules saines. Ces altérations peuvent inclure des mutations, des délétions, des amplifications ou des réarrangements chromosomiques qui modifient l'expression des gènes et des protéines. Ces cellules anormales sont généralement reconnues et éliminées par le système immunitaire. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent échapper à la reconnaissance du système immunitaire grâce à divers mécanismes, tels que la suppression de la présentation antigénique, la production de molécules inhibitrices de la réponse immunitaire, la modification de l'environnement tumoral pour échapper à la détection ou encore la présentation d'antigènes modifiés. Ces mécanismes d'évasion immunitaire rendent l'identification et la destruction des cellules cancéreuses difficiles par les cellules immunitaires. Il est donc important de comprendre ces mécanismes pour développer des traitements plus efficaces contre le cancer en ciblant les anomalies spécifiques des cellules cancéreuses.

### **1.3. Les traitements existants contre le cancer**

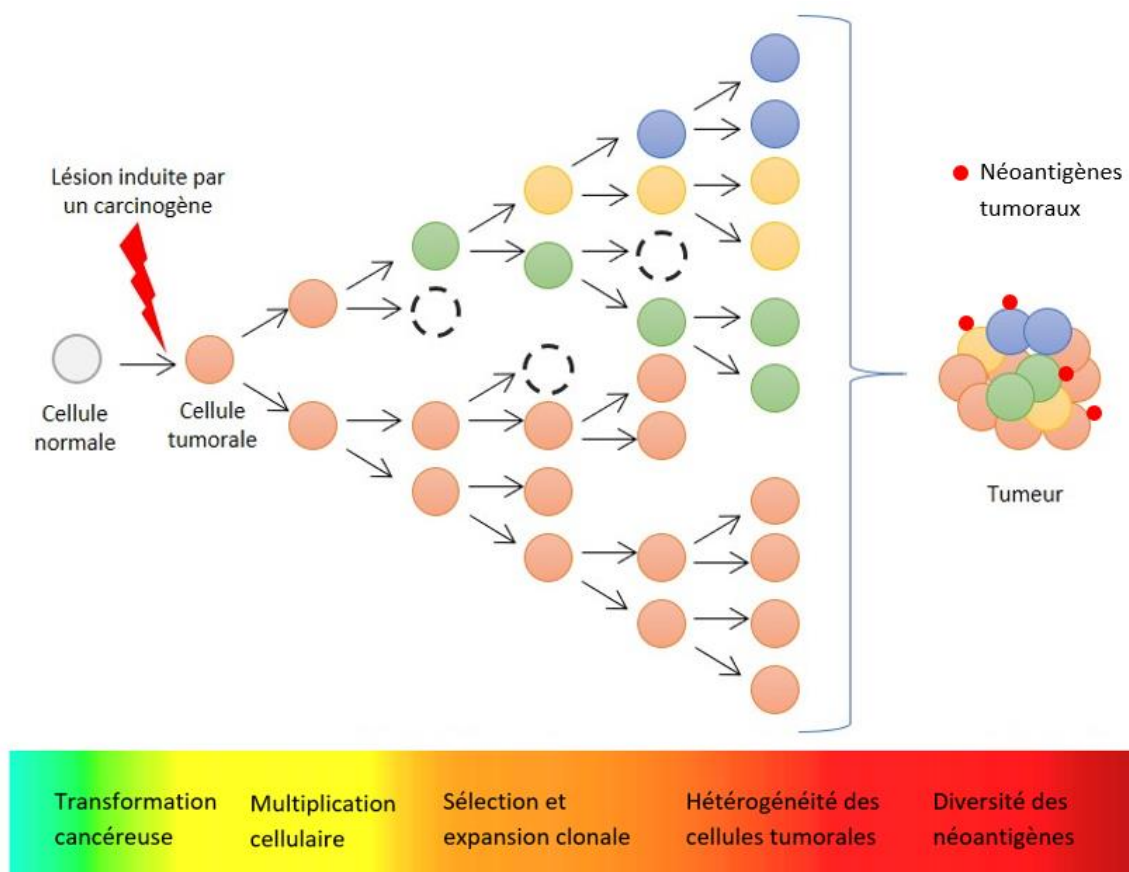
Dans l'arsenal thérapeutique de la cancérologie, en plus de la chirurgie et de la radiothérapie, les produits pharmaceutiques jouent un rôle central dans la prise en charge. Chronologiquement, la chimiothérapie a fait son apparition en premier dans les années 60 avec les sels de platine. Les premières molécules de chimiothérapie anticancéreuse constituent un ensemble de produits agissant sur des cibles cellulaires non spécifiques de la tumeur comme l'ADN ou des voies métaboliques (comme la production des nucléotides) dans

le but de stopper la croissance des cellules tumorales en misant sur le fait que ces dernières absorbent plus de nutriments et enclenchent plus de mitoses que les cellules saines. En utilisant des mécanismes de sélection peu spécifiques, la chimiothérapie a pour vocation d'éliminer les cellules cancéreuses présentes dans tout l'organisme, ce qui en fait une thérapie très efficace contre les cellules à prolifération rapide comme les cellules cancéreuses, mais entraîne un grand nombre d'EI.

Au début des années 2000, dans l'optique d'une médecine personnalisée qui consiste à choisir le traitement le plus adapté en fonction du profil biologique du patient et des caractéristiques moléculaires de sa maladie, les premières thérapies ciblées ont été développées. Ces thérapies ciblent spécifiquement des anomalies tumorales identifiées. En effet, les cellules tumorales possèdent des anomalies spécifiques, comme des amplifications ou des mutations activatrices, qui leur permettent de proliférer de manière incontrôlée. Cependant, ces cellules deviennent dépendantes de ces anomalies pour survivre. Les thérapies ciblées tirent donc parti de cette dépendance et ciblent spécifiquement cette anomalie pour bloquer la croissance des cellules tumorales. Elles incluent des produits chimiques comme les hormonothérapies (par exemple le létrozole) et des produits biologiques, les anticorps, comme les anti-HER2 (par exemple le trastuzumab) spécialement conçu pour bloquer la protéine HER2 (ou récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) dans le cancer du sein. En ciblant les anomalies des cellules tumorales, ces thérapies présentent l'avantage de stopper la croissance tumorale tout en conférant une meilleure sécurité du fait que l'anomalie ciblée est peu (ou pas) présente dans les cellules saines. Néanmoins, bien que ces thérapies constituent un vrai atout dans l'arsenal thérapeutique, elles ne conviennent pas aux tumeurs dont les anomalies ne peuvent pas être ciblées. De plus, du fait de l'hétérogénéité tumorale, certains sous-clones peuvent ne pas présenter l'anomalie ciblée et ainsi résister aux thérapies ciblées.

Pour identifier des cibles thérapeutiques dans la lutte contre le cancer, les médecins et les généticiens étudient le développement des tumeurs et tentent de repérer les mutations qui influent sur les caractéristiques des cellules cancéreuses. En 1976, le cancérologue Peter Nowell avançait que les tumeurs suivent les principes de l'évolution selon Darwin : tout comme les individus au sein d'une espèce, les cellules tumorales sont génétiquement diverses, avec certaines variations héréditaires favorisant leur survie et leur reproduction. Au fil des

divisions et de l'accumulation de mutations, la diversité génétique s'amplifie au sein de la tumeur, créant une mosaïque de clones distincts (Figure 2). Des décennies plus tard, les progrès des technologies génétiques ont permis l'analyse de chaque cellule constituant la tumeur permettant ainsi de valider le modèle de Nowell. Au fur et à mesure de leur développement, les clones tumoraux acquièrent de multiples mutations qui, une fois traduites en protéines, produisent des néoantigènes de plus en plus nombreux et reconnaissables par les lymphocytes T, stimulant ainsi le système immunitaire. (6)



*Figure 2 : PROGRESSION TUMORALE ET GENERATION D'HETEROGENEITE SELON LE MODELE DE L'EVOLUTION DARWINIENNE (adaptée de (7))*

Cette hétérogénéité clonale permet aux cellules tumorales de survivre aux traitements anticancéreux grâce aux mutations spécifiques qui confèrent une résistance à la thérapie. Cette complexité représente un défi majeur pour le développement de traitements efficaces. L'immunothérapie pourrait constituer une solution efficace à ce problème. Contrairement aux traitements classiques qui agissent directement sur les cellules cancéreuses, l'immunothérapie vise à stimuler ou rétablir le système immunitaire du patient pour qu'il reconnaisse et combatte les cellules tumorales lui-même. Cette approche permet de cibler les

cellules tumorales de manière plus précise et efficace, tout en réduisant le risque de résistance au traitement. (8) Plusieurs types d'immunothérapie sont actuellement en cours de développement, dont les anticorps, les vaccins et les thérapies cellulaires. Les anticorps monoclonaux visent des néoantigènes spécifiques présents sur les cellules tumorales, les marquant pour la destruction par le système immunitaire. Les vaccins contre le cancer stimulent la production de lymphocytes T spécifiques des néoantigènes, ce qui permet d'éliminer les cellules tumorales. Les thérapies cellulaires, quant à elles, consistent à modifier les cellules immunitaires du patient pour les rendre plus efficaces dans la lutte contre le cancer. L'immunothérapie représente donc une piste prometteuse pour surmonter les limites des traitements classiques et améliorer les perspectives cliniques dans la lutte contre le cancer.

#### **1.4. Système immunitaire et cancer**

En s'adaptant constamment aux évolutions de la maladie, le système immunitaire possède les propriétés qui en font une arme naturelle idéale pour lutter contre les tumeurs. Contrairement à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, qui ciblent directement les cellules cancéreuses, l'immunothérapie restaure l'immunité naturelle et aide le système immunitaire à mieux reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Une des nouvelles pistes thérapeutiques en immunothérapie est de comprendre comment la tumeur parvient à échapper au système immunitaire. Cela permettrait de contrer de manière spécifique les mécanismes d'échappement et ainsi de restaurer l'immunité naturelle contre le cancer.

##### **1.4.1. Rôle du système immunitaire dans la défense contre les cellules cancéreuses**

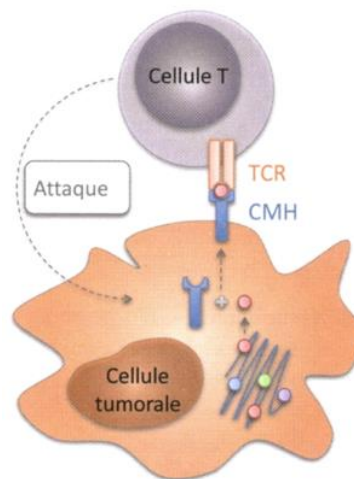
Le système immunitaire est un ensemble complexe de cellules, de molécules de signalisation et de nombreux autres acteurs qui permettent à l'organisme de lutter efficacement contre toute invasion de pathogènes (bactéries, virus, cellules infectées par un virus, parasites, cellules tumorales, etc).

La réponse immunitaire antitumorale vise à éliminer les cellules anormales qui présentent des marqueurs ou antigènes reconnus comme non-soi par le système immunitaire. De manière générale, la réponse immunitaire antitumorale est composée de deux phases distinctes : la phase de stimulation et la phase effectrice.

## La phase de stimulation

Les protéines des cellules tumorales sont dégradées par le protéasome en peptides tumoraux. Ces peptides sont ensuite assemblés à des molécules de présentation, ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et présentés aux lymphocytes T (LT) au travers de leurs récepteurs, les *T cell receptors* (TCR). Cette présentation se fait grâce à des cellules dédiées, qui permettent une meilleure sélectivité et empêche le système immunitaire d'attaquer le corps sain : il s'agit des cellules dendritiques ou plus généralement les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), comprenant également les macrophages qui possèdent une capacité à présenter l'antigène plus faible. Les cellules dendritiques sont capables de capturer les antigènes dans les tissus périphériques, puis de migrer vers les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux LT.

La présentation de l'antigène tumoral peut aussi se faire directement à la surface des cellules tumorales, sans l'intervention des CPA. Dans ce processus, les peptides tumoraux sont présentés aux LT via des molécules du CMH de classe I, qui sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées (Figure 3). Dans tous les cas, la présentation de ces peptides anormaux, ou antigènes, est le signe de reconnaissance par le système immunitaire de la transformation maligne de la cellule.



*Figure 3 : RECONNAISSANCE DES PEPTIDES A LA SURFACE DES CELLULES TUMORALES (issue de (5))*

L'activation des LT nécessite donc la présentation des antigènes tumoraux mais aussi la costimulation via des molécules comme CD80/CD86. Les molécules CD80/CD86 sont des protéines qui se trouvent à la surface des CPA, ou directement à la surface des cellules

tumorales dans le cadre de la présentation directe. Elles permettent de fournir ce signal de costimulation en se liant à leur récepteur correspondant, CD28, qui se trouve à la surface des LT activés (Figure 4).

Au sein des ganglions lymphatiques, les lymphocytes activés se multiplient et se différencient ensuite en cellules effectrices spécifiques de la tumeur, telles que les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), également appelé LT CD8 car ils expriment à leur surface la protéine CD8, ou les lymphocytes T auxiliaires (Th), également appelé LT CD4 car ils expriment à leur surface la protéine CD4. Les CTL sont capables de reconnaître et de détruire directement les cellules tumorales, tandis que les LTCD4 jouent un rôle dans la coordination de la réponse immunitaire en produisant des cytokines qui permettent de stimuler la réponse immunitaire et en aidant à l'élimination des cellules cancéreuses.

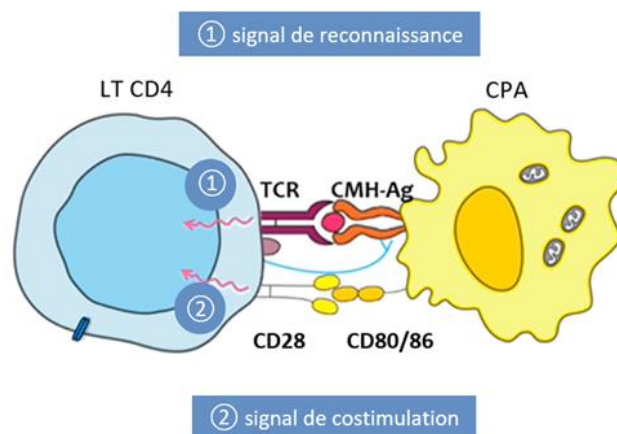


Figure 4 : ACTIVATION DU LT CD4

### La phase effectrice

Après leur activation et leur différenciation au sein des ganglions locorégionaux, les cellules effectrices activées doivent ensuite migrer vers la tumeur pour y exercer leur action cytotoxique et éliminer les cellules tumorales. Cette phase fait intervenir deux types de cellules effectrices : les CTL et les cellules NK (natural killer). La migration des cellules effectrices se fait grâce à l'expression de récepteurs d'adhésion ainsi que de chimiokines qui attirent les cellules immunitaires vers la tumeur. Les CTL reconnaissent spécifiquement les cellules tumorales par interaction entre leurs TCR et les antigènes présents à la surface des cellules tumorales via les molécules de CMH de classe I. Cette reconnaissance conduit à l'élimination des cellules tumorales par cytotoxicité, notamment en sécrétant des cytokines,

telles que l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ainsi que l'utilisation des protéines perforines et granzymes.

En résumé, lors de la phase de stimulation, les antigènes tumoraux relargués par les cellules cancéreuses vont être pris en charge par les cellules dendritiques. Ces dernières vont migrer dans les ganglions locorégionaux où elles vont présenter les antigènes aux LT de manière à ne stimuler seulement que ceux spécifiques des antigènes tumoraux concernés, et donc spécifiques de la tumeur. Lors de la phase effectrice, les lymphocytes activés se dirigent vers la tumeur pour détruire les cellules cancéreuses portant l'antigène en question (Figure 5). (9)

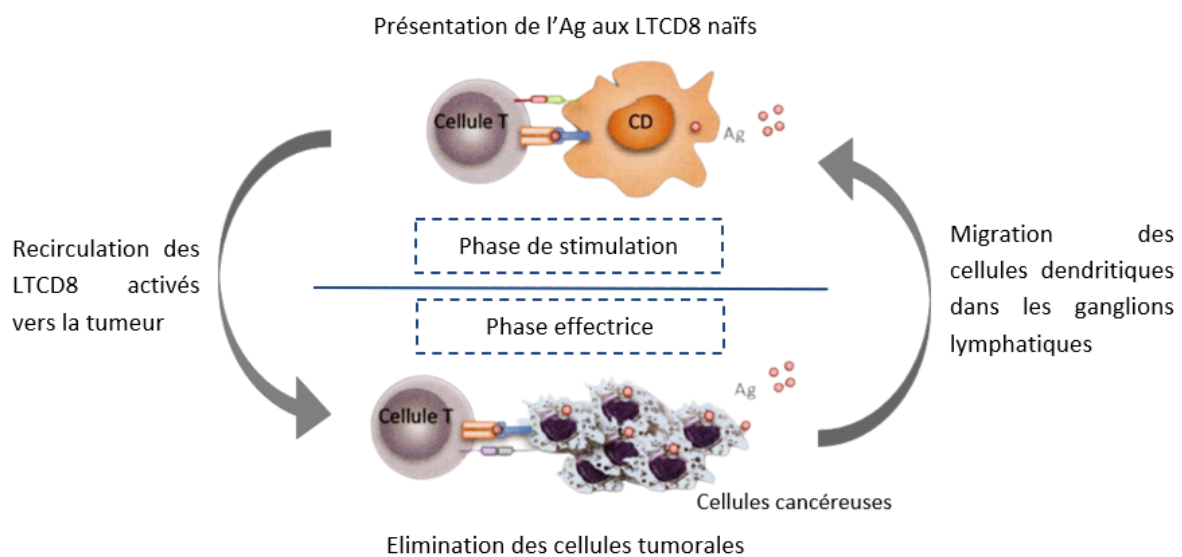


Figure 5 : RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE DES LT CD8 (adaptée de (5))

De nombreux autres acteurs moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire sont impliqués dans la réponse antitumorale.

**Les cytokines** sont des molécules de signalisation qui permettent la communication entre les cellules du système immunitaire. Elles permettent notamment l'activation, la multiplication et la migration des cellules du système immunitaire. Par exemple, l'interleukine 2 (IL-2) et l'IFN- $\gamma$  favorisent la réponse immunitaire antitumorale en permettant respectivement la prolifération cellulaire et l'activation des cellules immunitaires. L'IL-2 et l'IFN  $\alpha$ 2b, jouent un rôle crucial dans la communication intercellulaire du système immunitaire. Elles agissent comme des messagers, activant et coordonnant les différentes cellules immunitaires pour combattre les infections et les maladies, y compris le cancer. Les cytokines constituent la base de l'immunothérapie non spécifique. En stimulant l'ensemble du système immunitaire, elle peut s'avérer efficace contre un ensemble de cellules tumorales. Par exemple, l'IL-2

recombinante a obtenue l'AMM pour le traitement du cancer du rein avancé sous le nom commercial PROLEUKIN®, et l'IFN  $\alpha 2b$  est utilisé pour traiter certaines formes de leucémies, de myélomes et de mélanomes. (10) Cependant l'absence de ciblage spécifique entraîne des EI plus larges et une efficacité variable selon les patients et les types de cancer, ce qui en fait des thérapies de moins en moins utilisées, au profit des immunothérapies plus spécifiques telles que les immunomodulateurs.

**Les cellules NK** sont capables de détecter les cellules qui présentent une diminution significative de l'expression du CMH de classe I à leur surface, ce qui est fréquent dans de nombreuses tumeurs afin d'échapper à l'attaque des LT CD8. Cependant, cette diminution d'expression active les cellules NK qui éliminent alors les cellules cancéreuses en les lysant directement via des molécules cytotoxiques telles que la perforine et les granzymes, ou indirectement en produisant des cytokines qui activent et recrutent d'autres acteurs du système immunitaire.

La réponse immunitaire antitumorale doit être régulée pour éviter les dommages aux tissus sains. Cela est possible grâce aux cellules T régulatrices et aux lymphocytes Th2, jouent un rôle important dans cette régulation en supprimant la réponse immunitaire antitumorale ou en favorisant la croissance tumorale.

#### **1.4.2. Le système immunitaire, un modèle de personnalisation, de précision et d'adaptation**

Les peptides anormaux qui se retrouvent à la surface des cellules cancéreuses sont très souvent différents d'un patient à l'autre et d'un cancer à l'autre. Ainsi, le système immunitaire sélectionne des lymphocytes spécifiques pour chaque patient et chaque type de cancer, offrant une thérapie personnalisée extrêmement efficace contre la tumeur et capable de s'adapter aux évolutions de la maladie, limitant ainsi les mécanismes d'échappement.

Une autre propriété essentielle de notre système immunitaire est sa capacité à induire un effet de mémoire. Après la sélection et l'activation des lymphocytes, certains développent cette capacité de mémoire qui leur permet de maintenir l'immunité pendant des mois, voire des années. Ces LT mémoires sont capables de reconnaître et d'éliminer rapidement les cellules cancéreuses en cas de récurrence. Cette propriété offre un avantage supplémentaire à l'immunothérapie par rapport à d'autres traitements anticancéreux comme la chimiothérapie

ou les thérapies ciblées. Toutefois, il est important de noter que la durée d'action des lymphocytes peut poser problème lorsqu'ils attaquent les tissus sains du patient. Ceci explique entre autres la toxicité des immunothérapies se déclarant parfois plusieurs mois après le début du traitement voire plusieurs semaines après l'arrêt de l'immunothérapie. (11)

En plus de ses propriétés de personnalisation, d'adaptation et de mémoire, le système immunitaire est doté de mécanismes naturels de régulation, appelés checkpoints immunitaires, qui permettent de maintenir un équilibre entre l'activation et l'inhibition de la réponse immunitaire. Le premier exemple d'application des checkpoints immunitaires est la tolérance fœto-maternelle. En effet, le fœtus, qui exprime des antigènes paternels étrangers à la mère, est capable d'échapper à son système immunitaire et de se développer. Ce phénomène représente un modèle physiologique et naturel de tolérance à la transplantation. Plusieurs processus contribuent à cette "évasion fœtale". Parmi eux, la molécule PDL1, une protéine costimulatrice inhibitrice, a été mise en lumière. Cette molécule présente à la surface des cellules immunitaires envoie des signaux inhibiteurs aux autres cellules immunitaires ce qui empêche les cellules immunitaires maternelles d'attaquer le fœtus. Le blocage ou une déficience en PDL1 se traduit par une diminution du taux de survie des fœtus allogéniques, démontrant l'importance de cette molécule dans la tolérance fœto-maternelle. (12)

Ainsi, grâce à ses multiples propriétés, le système immunitaire représente une thérapie naturellement adaptée et efficace dans la lutte contre le cancer. L'immunothérapie exploite donc cette défense naturelle très efficace pour détruire les cellules considérées comme anormales.

#### **1.4.3. Échappement des cellules cancéreuses face au système immunitaire**

Le système immunitaire ne parvient pas toujours à détecter et éliminer les cellules tumorales. En effet, certaines cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire.

En cancérologie, la théorie des 3E (Élimination, Equilibrium, Escape) est une théorie qui décrit les différentes étapes de l'évolution tumorale (Figure 6). Cette théorie a été proposée par les immunologistes Burnet et Thomas dans les années 1950, et a été révisée et mise à jour depuis lors. Selon cette théorie, la croissance tumorale est influencée par l'interaction entre les cellules tumorales et le système immunitaire de l'hôte.

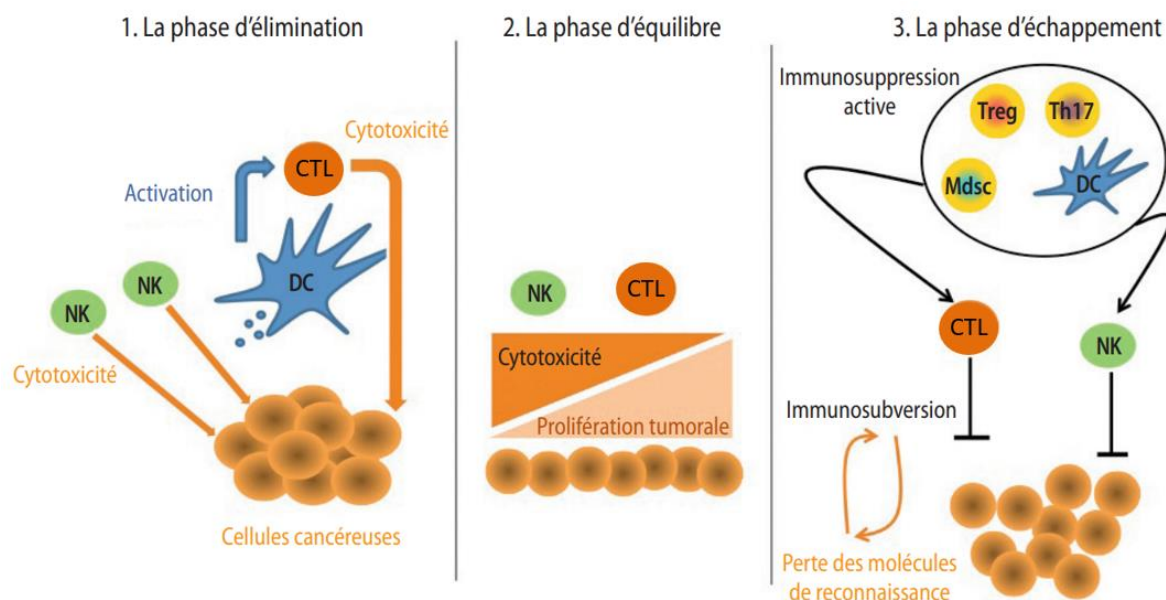


Figure 6 : THÉORIE DE L'IMMUNOSURVEILLANCE ET DE L'ÉCHAPPEMENT (adaptée de (13))

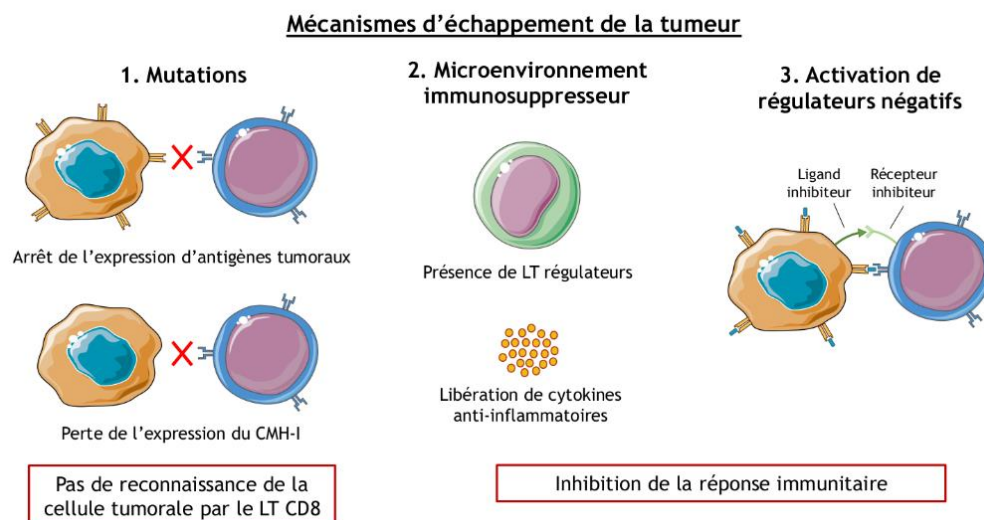
NK : Cellule Natural Killer      CTL : Lymphocyte T cytotoxique      DC : Cellules dendritiques  
Treg : Cellules T régulatrices      MDSC : Cellules myéloïdes suppressives

**L'élimination (*Elimination*) :** Dans cette première phase, les cellules tumorales sont éliminées par le système immunitaire de l'hôte. Les cellules tumorales sont reconnues comme étrangères par le système immunitaire et sont éliminées par les CTL et les cellules NK. Cette première étape suggère que les cellules tumorales peuvent être reconnues et éliminées par le système immunitaire avant qu'elles ne deviennent malignes. Cela met en évidence le rôle crucial du système immunitaire dans la prévention de la progression tumorale, ce qui correspond au concept d'immunosurveillance. L'immunosurveillance est le processus par lequel le système immunitaire surveille constamment le corps pour détecter et éliminer les cellules anormales. Dans la phase d'élimination, l'action cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK freine la progression tumorale et limite le développement des tumeurs.

**L'équilibre (*Equilibrium*) :** La phase d'équilibre est une étape dans laquelle les cellules tumorales sont en dormance et ne sont pas cliniquement visibles pour l'hôte. Le système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales entrent dans un état d'équilibre dynamique. Les cellules tumorales sont maintenues en échec par une réponse immunitaire constante, mais peuvent subir des mutations qui leur permettent de former une population hétérogène

de cellules tumorales dont certaines ont acquis la capacité d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire.

**L'échappement (*Escape*)** : La phase d'échappement au système immunitaire se caractérise par la capacité des cellules cancéreuses à développer des moyens pour échapper à la réponse immunitaire antitumorale. Certaines cellules sont alors capables d'échapper à l'immunosurveillance soit par immunosélection, c'est-à-dire par la sélection de variants cellulaires tumoraux non immunogènes qui ont acquis des mutations ou des altérations génétiques qui leur permettent d'échapper à la reconnaissance du système immunitaire, soit par immunosubversion, c'est-à-dire par le développement de mécanismes de suppression de la réponse immunitaire capables d'induire une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur.



*Figure 7 : MÉCANISMES D'ÉCHAPPEMENT DE LA TUMEUR AU SYSTÈME IMMUNITAIRE (issue de (9))*

Les cellules tumorales ont la capacité de muter, empêchant ainsi leur reconnaissance par le système immunitaire. Ces mutations incluent la création de néoantigènes, qui ne sont pas reconnus par le système immunitaire, ou des altérations entraînant l'arrêt de la production des molécules du CMH de classe I. Ceci empêche la cellule tumorale d'être reconnue et présentée comme anormale par le système immunitaire. Néanmoins, comme vu précédemment, cette diminution du CMH de classe I est détectée par les cellules NK, qui peuvent ainsi éliminer ces cellules, avec une efficacité moindre comparée aux CTL.

Le microenvironnement tumoral est l'ensemble des cellules, des molécules et des structures qui entourent les cellules tumorales. Certaines cellules cancéreuses exploitent ce

microenvironnement à leur avantage en sécrétant des cytokines qui attirent, stimulent et favorisent la survie des lymphocytes T régulateurs. Ces lymphocytes T régulateurs, une fois activés par les cytokines tumorales, libèrent à leur tour des cytokines immunosuppressives comme l'IL-10 ou la PGE2 (prostaglandine E2) qui inhibent l'activation des cellules cytotoxiques ainsi que la réponse immunitaire, permettant ainsi aux cellules cancéreuses de poursuivre leur croissance et de proliférer. Les cellules tumorales peuvent aussi directement produire des molécules immunosuppressives telles que le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor* ou facteur de croissance transformant bêta) ou l'IL-10. La modification du microenvironnement tumoral favorise donc l'immunosubversion et permet aux cellules tumorales d'échapper au système immunitaire.

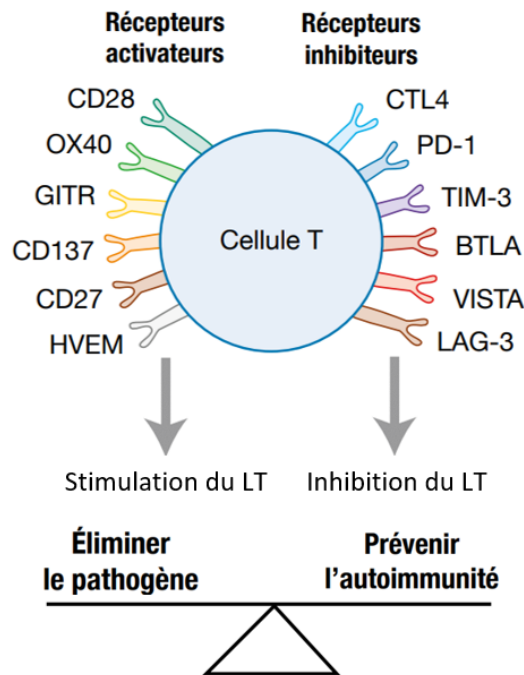
Les cellules cancéreuses peuvent également activer des régulateurs négatifs de la réponse immunitaire, comme le ligand Fas (Fas-L) qui favorisent la mort des lymphocytes antitumoraux ou le ligand PD-L1 (*programmed death ligand-1*) qui se lie sur son récepteur PD-1 à la surface des LT. Cette association PD-1/PD-L1 bloque l'activation et la prolifération des lymphocytes, entraînant ainsi leur mort par apoptose.

Ces mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire ont permis d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles pour l'immunothérapie.

#### **1.4.4. Les points de contrôle immunitaires**

Les points de contrôle du système immunitaire, ou checkpoints, sont un ensemble de récepteurs et de ligands qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires. Leur fonction est de moduler la durée et l'intensité de la réponse immunitaire en limitant ou en renforçant l'activation des cellules immunitaires. Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs (qui renforcent l'activation) et des récepteurs co-inhibiteurs (qui diminuent l'activation du système immunitaire) comme schématisés dans la Figure 8. L'interaction complexe entre les signaux activateurs et inhibiteurs détermine si une cellule immunitaire peut s'activer. Par exemple, lorsqu'un LT reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), il ne sera activé que si les signaux des points de contrôle sont favorables à l'activation. Cette régulation est importante pour renforcer l'activation du système immunitaire en cas d'infection (récepteurs activateurs) mais aussi pour prévenir l'auto-immunité (récepteurs inhibiteurs). En effet, pour éviter une attaque dirigée contre des cellules saines, les lymphocytes intègrent des signaux biologiques

régulateurs, les checkpoints, qui permettent de moduler cette décision. Ces points de contrôle physiologiques sont notamment nécessaires pour éviter un emballement du système immunitaire et un risque de maladie auto-immune.



*Figure 8 : RÉGULATION DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES (adaptée de (14))*

Différents checkpoints existent à chaque étape de la réponse immunitaire, depuis la stimulation jusqu'à l'action antitumorale. Les principaux checkpoints sont représentés dans la Figure 9 ci-dessous. Parmi eux, CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) joue un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire durant la phase de stimulation, ou phase d'activation des lymphocytes. En se liant à la même molécule que le CD28, mais avec une affinité plus élevée, il entraîne une inhibition de l'activation des LT. Le récepteur PD-1 (Programmed cell Death protein 1) agit sur l'attaque des cellules tumorales par le lymphocyte, durant la phase effectrice. En effet, sa liaison à PD-L1, une molécule exprimée à la surface de certaines cellules tumorales en réponse à une attaque immunitaire, inhibe l'action des LT. PD-1 agit comme un frein naturel pour limiter le risque d'auto-immunité. Ces deux checkpoints sont à l'origine de la révolution de l'immunothérapie anticancéreuse. (14)

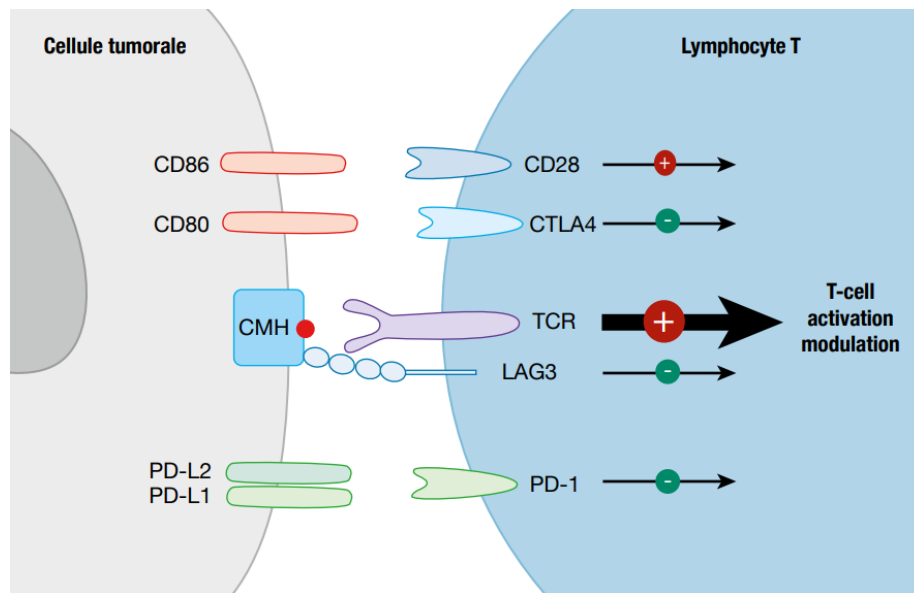


Figure 9 : REPRÉSENTATION DES PRINCIPAUX CHECKPOINTS IMMUNITAIRES (issue de (14))

Mais ces mécanismes de régulation immunitaire offrent une opportunité aux cellules tumorales d'échapper au système immunitaire et ainsi de se diviser et de se multiplier de manière incontrôlée. En effet, les cellules cancéreuses peuvent détourner ce système de régulation à leur avantage en surexprimant à leur surface les ligands des récepteurs inhibiteurs. Ces ligands inhibiteurs se lient aux récepteurs co-inhibiteurs des cellules immunitaires, provoquant une inhibition de la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. De cette manière, les cellules cancéreuses peuvent échapper à la reconnaissance et la destruction par le système immunitaire. L'immunothérapie qui vise à bloquer ces mécanismes inhibiteurs utilisés par les cellules cancéreuses émerge alors comme une stratégie prometteuse pour réactiver la réponse immunitaire contre les cellules tumorales.

### 1.5. Définition et principe de l'immunothérapie

Les immunothérapies ont des modes d'action et de fonctionnement très variés. Cependant, toutes ont en commun l'objectif de renforcer ou de restituer la capacité naturelle du corps à lutter contre la maladie. En effet, les cellules tumorales ont toutes réussi à échapper activement au système immunitaire. Pour contourner cette capacité d'échappement, l'immunothérapie anticancéreuse cible spécifiquement l'interaction entre l'antigène tumoral et le LT en utilisant différents types de molécules telles que des anticorps monoclonaux, des cytokines, des vaccins thérapeutiques, ou encore des cellules immunitaires modifiées génétiquement. Les immunothérapies peuvent stimuler le système immunitaire, mais également contrecarrer les mécanismes mis en place par la tumeur pour échapper à ce

dernier. Dans tous les cas, quelle que soit la stratégie utilisée, ce sont les cellules immunitaires du patient (lymphocytes, macrophages...) qui assureront le contrôle tumoral.

#### **1.5.1. L'immunothérapie non spécifique**

Les médicaments d'immunothérapie non spécifique stimulent le système immunitaire dans sa globalité, sans cibler directement les cellules tumorales. Ils agissent en activant les cellules immunitaires du patient et en les rendant plus efficaces pour combattre le cancer.

Il existe deux types d'immunothérapie non spécifique :

- L'immunothérapie locale : Cette thérapie est utilisée pour traiter les cancers localisés. Elle consiste à administrer le médicament directement dans la tumeur ou dans la zone autour de la tumeur. Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin), vaccin contre la tuberculose, est administré directement dans la vessie par injection comme traitement adjuvant dans certains cancers de la vessie non infiltrants et non métastatiques. Le BCG, composé de bactéries atténuées, se lie à la paroi de l'urothélium et est internalisé par les cellules épithéliales de la vessie, activant ainsi les cellules présentatrices d'antigène localement. Ces cellules produisent des cytokines qui recrutent des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes. De plus, le BCG induit une immunité adaptative en activant les LT CD4 et LT CD8. Le BCG exerce donc une action cytotoxique directe locale sur les cellules urothéliales et une action indirecte en activant les cellules effectrices. (15)
- L'immunothérapie générale : Les cytokines, telles que l'IFN  $\alpha 2b$  pour certaines leucémies, lymphomes et mélanomes, ou l'IL-2 recombinante pour le cancer du rein avancé, peuvent être administrées seules ou en combinaison avec d'autres traitements. Les cytokines stimulent le système immunitaire pour qu'il reconnaisse toutes les cellules de l'organisme considérées comme anormales. Malgré leur efficacité, ces traitements sont associés à un grand nombre d'EI, ce qui a conduit à une diminution progressivement leur utilisation en immunothérapie.

#### **1.5.2. L'immunothérapie spécifique**

L'immunothérapie spécifique est utilisée dans le traitement du cancer depuis les années 1990, elle est dirigée spécifiquement envers les cellules tumorales. Elle se décline en deux approches

principales : l'immunothérapie passive et l'immunothérapie active. L'immunothérapie passive consiste à administrer des composants du système immunitaire tels que des anticorps ou des cellules pour combattre le cancer, tandis que l'immunothérapie active stimule le propre système immunitaire du patient pour qu'il attaque les cellules cancéreuses. Bien que l'immunothérapie passive agisse rapidement, son effet est généralement de courte durée, tandis que l'immunothérapie active, bien que plus lente à produire des résultats, peut offrir une réponse durable contre le cancer.

#### **1.5.2.1. *L'immunothérapie spécifique passive***

##### **Les anticorps monoclonaux, bispécifiques et conjugués**

Les anticorps monoclonaux, bispécifiques et conjugués se fixent sur des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules tumorales, inhibant ainsi leur activité. Ils sont donc utilisés dans les tumeurs qui présentent spécifiquement ce récepteur. Dans les cancers hématologiques, tels que certains lymphomes et leucémies lymphocytaires chroniques, diverses cibles sont visées, comme la protéine CD20 (exemple d'anticorps anti-CD20 : rituximab). Dans les tumeurs solides, des cibles telles que la protéine HER2 dans le cancer du sein sont exploitées (exemple d'anticorps anti-HER2 : trastuzumab). Le cetuximab, un anticorps anti-EGFR est utilisé dans certains cancers de la tête et du cou et cancers colorectaux. Les anticorps bispécifiques reconnaissent deux cibles simultanément, facilitant la destruction des cellules cancéreuses. C'est le cas du blinatumomab qui active les lymphocytes T en se liant à leur CD3 ainsi qu'au CD19 des cellules B saines et malignes, déclenchant une réaction antitumorale polyclonale contre les cellules B exprimant CD19 dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Cette activation conduit à la formation d'une synapse cytolytique entre les lymphocytes T et les cellules tumorales, induisant leur élimination via des mécanismes enzymatiques et cytokiniques, ainsi que la régulation positive des molécules d'adhérence et la prolifération des lymphocytes T. Les anticorps conjugués sont composés d'un anticorps monoclonal et d'une molécule toxique et acheminent cette dernière vers les cellules cancéreuses, augmentant ainsi l'efficacité du traitement. (10)

##### **Les inhibiteurs de « checkpoints » immunitaires**

Une autre stratégie est de développer des « anti-checkpoints » ou inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) qui permettent d'inhiber l'immunosuppression induite par la tumeur. En levant les freins du système immunitaire, la réponse immunitaire jusque-là

inactive est réactivée. On compte par exemple les anticorps anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) et les anti-CTLA-4 (ipilimumab) qui seront détaillés par la suite.

### **La thérapie cellulaire et les cellules CAR-T**

La thérapie cellulaire et les cellules CAR-T (Chimeric Antigenic Receptor-T) modifient génétiquement les LT du patient pour qu'ils expriment des récepteurs spécifiques contre les antigènes tumoraux. Ces cellules modifiées sont ensuite réinjectées dans l'organisme pour cibler et détruire les cellules cancéreuses. Cette approche est principalement utilisée dans les leucémies et les lymphomes.

Le traitement par cellules CAR-T est une approche novatrice et émergente d'immunothérapie cellulaire qui exploite les LT du patient modifiés génétiquement afin de cibler et éliminer les cellules cancéreuses. Des LT sont prélevés dans le sang du patient puis modifiés *in vitro* afin d'exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface, leur permettant de reconnaître un antigène tumoral. (16) Ces cellules, appelées CAR-T, sont ensuite amplifiées en culture avant d'être réintroduites en quantité importante dans l'organisme du patient. Une fois en circulation, elles ciblent et éliminent les cellules cancéreuses, offrant ainsi une perspective prometteuse dans le traitement du cancer.

#### **1.5.2.2. L'immunothérapie spécifique active**

La vaccination thérapeutique est une forme d'immunothérapie spécifique active. Elle vise à activer le système immunitaire contre les cellules cancéreuses en présentant un antigène tumoral spécifique. Cette approche génère une réponse immunitaire "mémoire" qui pourrait protéger le patient contre les rechutes. Les vaccins sont adaptés au profil moléculaire de la tumeur et personnalisés pour chaque patient. Plusieurs vaccins cellulaires antitumoraux sont à l'essai, mais un seul est aujourd'hui commercialisé : le Sipuleucel-T qui a été approuvé par la FDA (l'agence américaine des médicaments) pour le traitement du cancer de la prostate en 2010. (17) Il est utilisé dans le traitement de certains cancers de la prostate métastatiques hormonorésistants.

### **1.6. La place de l'immunothérapie dans la stratégie anticancéreuse**

L'immunothérapie a majoritairement été utilisée dans le traitement des cancers métastatiques, où elle a montré des résultats prometteurs pour lutter contre l'expansion des cellules tumorales. Les tumeurs métastatiques sont généralement le signe d'un cancer plus

étendu, à un stade avancé. Ces tumeurs ont souvent développé des mécanismes de résistance aux traitements classiques tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie. Dans ce contexte, l'immunothérapie offre une nouvelle approche pour lutter contre les cellules tumorales en exploitant le potentiel du système immunitaire pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses et ainsi limiter leur expansion.

Cependant, ces dernières années, l'utilisation de l'immunothérapie a pris de plus en plus de place dans la stratégie anticancéreuse et a été utilisée pour le traitement de cancers de stade plus précoce. En effet, avec l'augmentation de la masse tumorale chez un patient, il y a une augmentation de la complexité et de l'hétérogénéité de la tumeur, ce qui rend le traitement plus difficile et peut conduire à une résistance au traitement. L'objectif est donc d'initier le traitement par immunothérapie le plus tôt possible, pour construire une réponse immunitaire efficace dès le début de la maladie. De manière générale, quel que soit le traitement anticancéreux utilisé, de meilleurs résultats sont obtenus lorsque la tumeur est à un stade moins avancé. Deux stratégies peuvent alors être mises en place : les stratégies adjuvantes et néoadjuvantes.

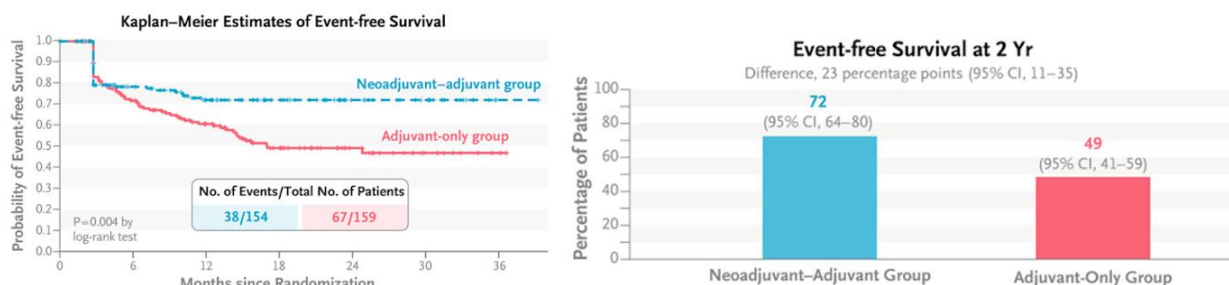
Dans le traitement néoadjuvant, l'immunothérapie est administrée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et permettre une résection plus facile. Dans le traitement adjuvant, l'immunothérapie est administrée après la chirurgie pour prévenir la récurrence de la maladie.

### **Stratégies adjuvantes vs néoadjuvantes**

Concernant l'immunothérapie, la thérapie néoadjuvante présente de nombreux avantages théoriques par rapport à la thérapie adjuvante. Tout d'abord, administrer un traitement alors que la tumeur primaire est toujours en place permet au système immunitaire d'avoir accès à un plus grand nombre d'antigènes tumoraux pour construire une réponse diversifiée avant que la tumeur ne soit enlevée chirurgicalement. Les études ont montré que le nombre de néoantigènes reconnus par les lymphocytes des patients était nettement plus important lorsque l'immunothérapie était administrée avant la chirurgie. (18,19) Ainsi, en ayant accès à un plus grand nombre de néoantigènes tumoraux, la réponse immunitaire du patient induite par une thérapie néoadjuvante serait plus forte avec une meilleure survie à long terme.

La thérapie néoadjuvante permet également de réduire l'étendue de la tumeur, ce qui peut faciliter la chirurgie et améliorer les chances de réussite de l'opération. En outre, elle peut potentiellement éliminer les cellules cancéreuses qui se seraient disséminées avant la chirurgie, réduisant ainsi la dissémination métastatique précoce et donc le risque de récurrence de la maladie.

Une étude américaine (20) a évalué l'utilisation de pembrolizumab (un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1) administré avant la chirurgie (traitement néoadjuvant) et après la chirurgie (traitement adjuvant), par rapport au pembrolizumab administré seulement après la chirurgie chez les patients atteints d'un mélanome résecable de stade III ou IV. Les résultats sont présentés dans la Figure 10. Le groupe néoadjuvant-adjuvant a obtenu une survie sans événement significativement plus longue que le groupe adjuvant seul. La survie sans événement à 2 ans était de 72% dans le groupe néoadjuvant-adjuvant et de 49% dans le groupe adjuvant seul. Le pourcentage de patients présentant des EI de grade 3 ou plus liés au traitement était similaire entre les 2 groupes.



**Figure 10 : PEMBROLIZUMAB NÉOADJUVANT-ADJUVANT OU ADJUVANT UNIQUEMENT DANS LE MÉLANOME AVANCÉ (issue de (20))**

Une autre étude récente (21) a montré l'efficacité de la stratégie néoadjuvante chez des patients ayant un cancer colorectal localement avancé avec déficit de réparation des mésappariements. En effet, ceux qui ont obtenu une réponse complète après six mois d'immunothérapie néoadjuvante avec du dostarlimab (un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1) ont pu se passer de tout traitement systémique adjuvant (incluant les radiochimiothérapies) et de chirurgie. L'abstention de la chirurgie et des radiochimiothérapies est intéressante compte tenu de leurs EI considérables sur la qualité de vie des patients, en particulier des effets permanents sur la fertilité, la santé sexuelle et la fonction intestinale et vésicale. Cependant, la réponse à l'immunothérapie est observable après plusieurs mois de

traitement et cela peut retarder une prise en charge notamment chirurgicale qui reste pour la majorité des cancers la seule possibilité de rémission totale de la tumeur.

Ainsi, il est important de noter que la thérapie néoadjuvante peut présenter des inconvénients potentiels tels que le risque de progression de la maladie qui pourrait limiter les options de traitement ultérieures, la complexité de la procédure mais aussi le risque d'EI qui pourraient affecter la qualité de vie du patient, ou bien le risque de complications qui pourraient compromettre la chirurgie. Dans certains cas, il peut être difficile de prédire si la thérapie néoadjuvante sera efficace chez un patient donné, ce qui peut rendre difficile la prise de décisions quant au choix de la thérapie. (22)

Le recours aux immunothérapies en tant que traitement systémique adjuvant peut potentiellement augmenter les taux de survie chez les patients qui ne réagissent pas favorablement aux stratégies néoadjuvantes. De même, d'autres traitements systémiques tels que la radiothérapie adjuvante, restent une option pour les patients souffrant de graves toxicités avec l'immunothérapie néoadjuvantes et qui ne sont pas éligibles à l'immunothérapie adjuvante. (23)

Aujourd'hui, l'immunothérapie est utilisée seule ou en association avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. Les stratégies néoadjuvantes deviendront probablement de plus en plus importantes dans l'arsenal thérapeutique car elles offrent un accès plus facile au matériel tumoral sous traitement, permettant ainsi de mieux comprendre les raisons d'un échec de traitement et d'adapter la prise en charge en conséquence. L'immunothérapie est donc devenue une option importante dans la stratégie des traitements du cancer, et son utilisation est en constante évolution.

## **2 Traitements actuels d'immunothérapie**

L'objectif de l'immunothérapie anticancéreuse est d'empêcher l'action des freins naturels, les checkpoints immunitaires. Pour cela, des anticorps dirigés contre ces checkpoints ont été développés, de manière à bloquer l'action de ses points de contrôle, activant ainsi le système immunitaire contre les cellules cibles.

En 2010, lors du congrès mondial annuel d'oncologie organisé par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), les premiers résultats de l'immunothérapie avec des ICI ont été

présentés pour le traitement du mélanome métastatique. L'ipilimumab, un inhibiteur du checkpoint CTLA-4, a montré un bénéfice de survie clair mais a également entraîné des EI liés à une surstimulation du système immunitaire qui perd sa spécificité antitumorale et attaque les organes du patient. En 2011, la FDA a approuvé l'ipilimumab (commercialisé sous le nom d'YERVOY®) pour le traitement du mélanome métastatique. Deux ans plus tard, les inhibiteurs du PD-1 ont été introduits et ont montré un taux de réponse supérieur à celui du CTLA-4 avec un profil de toxicité beaucoup plus favorable. La FDA a approuvé le pembrolizumab (commercialisé sous le nom de KEYTRUDA®) pour le traitement du mélanome et du cancer du poumon non à petites cellules avancé en 2014, et le nivolumab (commercialisé sous le nom d'OPDIVO®) pour le traitement du mélanome avancé, du cancer du poumon non à petites cellules et du carcinome rénal avancé en 2015. Ces approbations ont ouvert la voie à une utilisation plus large de l'immunothérapie pour le traitement du cancer. Depuis, de nombreux autres ICI ont été approuvés pour le traitement de différents types de cancer, tels que les cancers du poumon, du rein, de la vessie et des voies aérodigestives supérieures. Par la suite, ces ICI ont été combinés pour améliorer encore plus l'efficacité du traitement, avec par exemple la combinaison des anti-CTLA-4 et des anti-PD-1 qui a amélioré le taux de survie globale à plus de 50%. Cependant, l'utilisation de cette combinaison a également entraîné des EI plus fréquents et plus sévères. (24)

## **2.1. Les principaux médicaments d'immunothérapie et leurs cibles moléculaires**

### **2.1.1. Les anticorps anti-CTLA-4**

Le récepteur CTLA-4 réduit l'activation des LT en se liant aux molécules de costimulation CD80 et CD86 des CPA avec une plus grande affinité que CD28. Cependant, les cellules tumorales peuvent exploiter cette régulation pour éviter d'être détruites par le système immunitaire. Les cellules tumorales peuvent exprimer CD80 et CD86 pour se lier à CTLA-4 et inhiber la réponse immunitaire (Figure 11). C'est pourquoi le blocage de CTLA-4 peut jouer un rôle fondamental dans la diversification de la réponse immunitaire contre la tumeur en favorisant l'initiation de la réponse immunitaire contre les différents antigènes tumoraux. Ainsi, le blocage de CTLA-4 permet d'avoir une réponse immunitaire visant de nombreux antigènes simultanément, rendant un échappement beaucoup moins probable par la cellule tumorale.

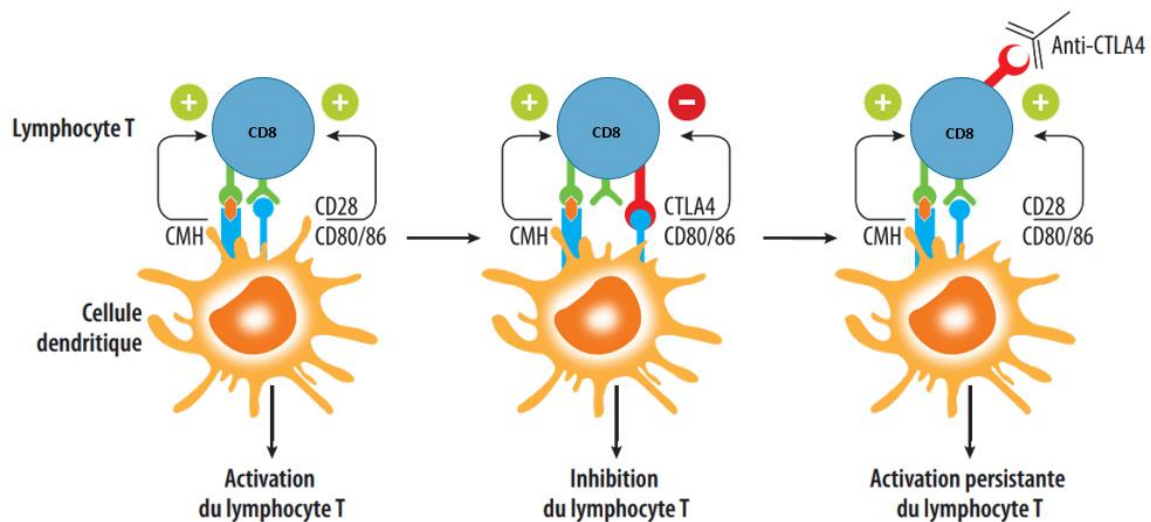


Figure 11 : MODE D'ACTION DES ANTI-CTLA4 (adaptée de (9))

Les anticorps anti-CTLA-4, tels que l'ipilimumab, sont actuellement utilisés dans le traitement de certains types de cancers en combinaison avec d'autres traitements tels que le nivolumab (un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PD-1) dans le traitement du mélanome métastatique, la chimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules ou la radiothérapie dans le traitement de certains types de sarcomes.

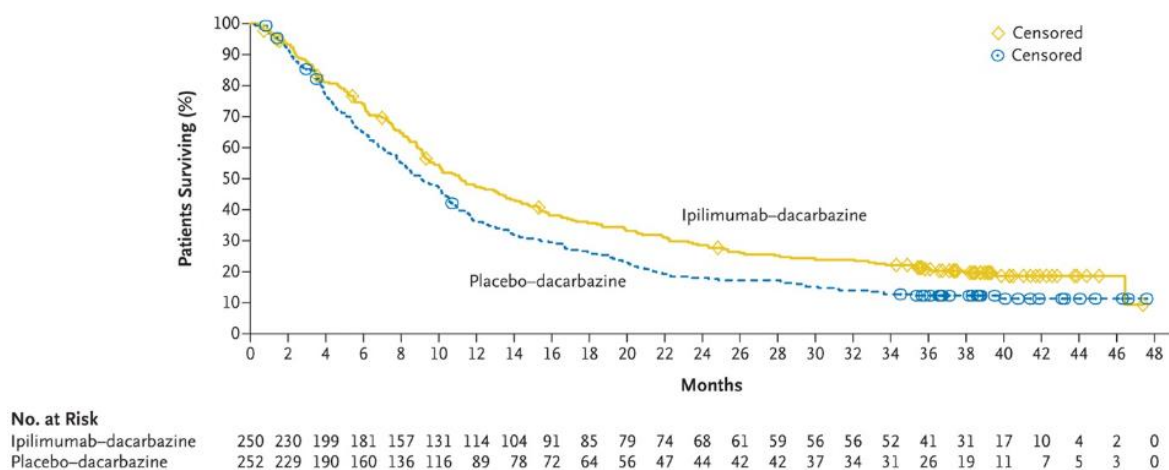


Figure 12 : COURBES DE KAPLAN-MEIER POUR LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME MÉTASTATIQUE SOUS IPILIMUMAB + DACARBAZINE VS DACARBAZINE + PLACEBO (issue de (25))

L'étude clinique de phase III ci-dessus (Figure 12) montre que l'ajout de l'ipilimumab à la dacarbazine (un agent de chimiothérapie) améliore significativement la survie globale par rapport à la dacarbazine seule chez des patients atteints de mélanome métastatique non traité auparavant. Le taux de survie à 5 ans était de 18,2 % pour les patients traités par

ipilimumab plus dacarbazine contre 8,8 % pour les patients traités par placebo plus dacarbazine. Cependant, l'utilisation des inhibiteurs de CTLA-4 est limitée en raison de leurs EI potentiellement graves, notamment une réponse immunitaire non spécifique pouvant attaquer les tissus normaux comme la peau, le tube digestif, le foie, les glandes endocrines et le système nerveux central. (25,26)

L'ipilimumab a été initialement approuvé par la FDA en 2011 pour le traitement du mélanome métastatique à une dose de 3 mg/kg. Cependant, plusieurs études ont depuis comparé l'efficacité et la sécurité de l'ipilimumab à différentes posologies. Les résultats de ces études ont montré que des doses de 3 mg/kg et 10 mg/kg étaient plus efficaces que des doses plus faibles de 0,3 mg/kg et 1 mg/kg, mais étaient associées à des EI plus graves. L'ipilimumab semble induire un effet dose-dépendant sur l'efficacité et la sécurité des patients prétraités atteints de mélanome avancé. (27)

Les chercheurs travaillent actuellement à améliorer l'utilisation des inhibiteurs de CTLA-4 en explorant de nouvelles stratégies de traitement, telles que l'utilisation de doses plus faibles, de nouveaux schémas posologiques et de nouvelles formulations, afin de réduire les EI tout en maintenant leur efficacité dans la lutte contre les cancers.

### **2.1.2. Les anticorps anti-PD-1/PD-L1**

Le CTLA-4 est le premier checkpoint immunitaire dont l'inhibition a montré un bénéfice en termes de survie dans le traitement du cancer métastatique. Cependant, les inhibiteurs du checkpoint PD-1 ont révolutionné l'immunothérapie en offrant des avantages cliniques notables en termes de tolérance et d'efficacité, avec des profils de réponse favorables chez les patients atteints de divers types de cancer, tels que le mélanome, le carcinome pulmonaire non à petites cellules, le carcinome rénal, le carcinome urothélial, le lymphome de Hodgkin, le carcinome hépatocellulaire et d'autres cancers solides et hématologiques.

Le récepteur PD-1 est exprimé à la surface des cellules T activées, ce qui en fait un checkpoint immunitaire important pour la régulation de la réponse immunitaire. Le ligand naturel de PD-1, le PD-L1, est exprimé par de nombreuses cellules en réponse à une attaque immunitaire pour prévenir une réponse auto-immunitaire excessive. Lorsque les LT activés reconnaissent et attaquent des cellules cancéreuses, ils sécrètent l'IFN- $\gamma$ , qui est un déclencheur important de la cascade d'activation de la réponse immunitaire. En réponse à l'IFN- $\gamma$ , les cellules

expriment le PD-L1 pour se protéger de l'attaque immunitaire excessive. Cependant, les cellules cancéreuses peuvent également exprimer le récepteur PD-L1, ce qui réduit considérablement l'action du système immunitaire antitumoral (Figure 13).

L'utilisation d'agents bloquant l'axe PD-1/PD-L1 permet donc d'augmenter la réponse immunitaire présente dans la tumeur et de contrecarrer ce mécanisme d'échappement. Suite à la découverte du rôle de PD-L1, les inhibiteurs PD-1/PD-L1 ont été rapidement développés et plusieurs molécules ont été testées simultanément et approuvées pour de nombreux cancers, notamment les anticorps monoclonaux qui se lient soit à PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) soit à PD-L1 (atezolizumab, durvalumab et avelumab). D'autres inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont actuellement en cours de développement ou en phase d'essais cliniques.

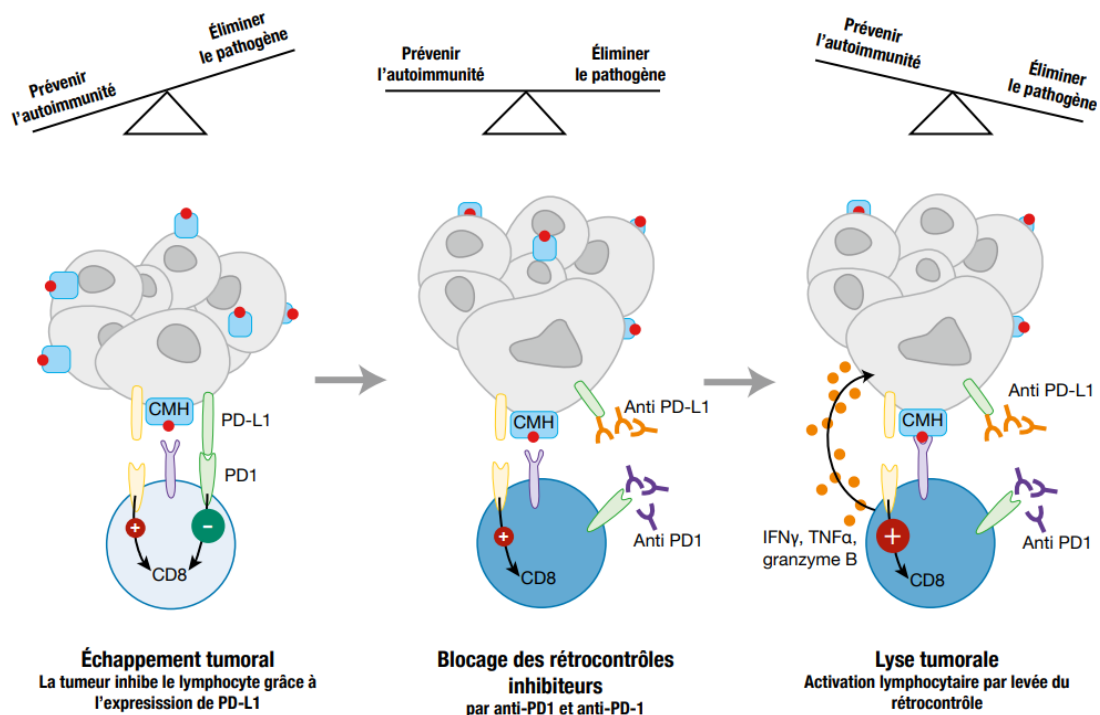
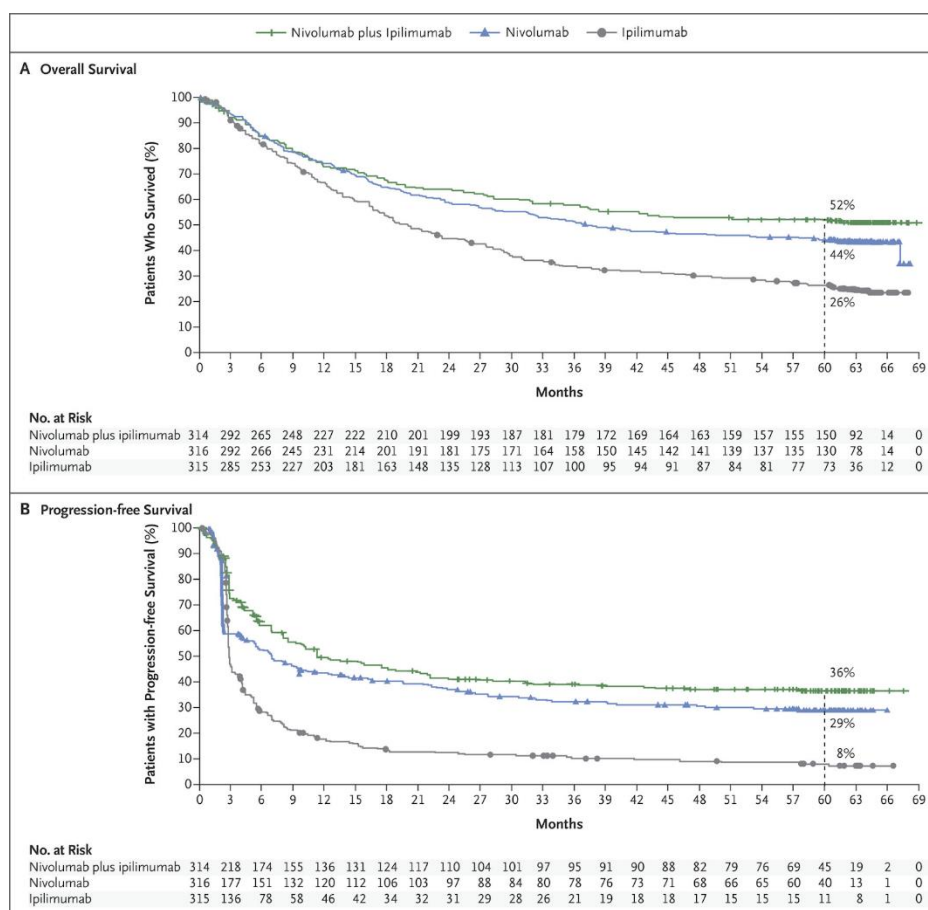


Figure 13 : MODE D'ACTION DES ANTI-PD1/PD-L1 (issue de (14))

### 2.1.3. Combinaison d'inhibiteurs de checkpoints CTLA-4 et PD-1

Une étude portant sur des patients atteints de mélanome avancé a comparé les effets de différents traitements : nivolumab seul, nivolumab en association avec ipilimumab, et ipilimumab seul. Les résultats à 5 ans, présentés dans la Figure 14, montrent que les patients ayant reçu la combinaison nivolumab + ipilimumab ou nivolumab seul ont une survie sans progression et globale plus longue que ceux ayant reçu ipilimumab seul. La survie globale à 5 ans a été de 52% dans le groupe nivolumab plus ipilimumab et de 44% dans le groupe

nivolumab, contre 26% dans le groupe ipilimumab. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement sont survenus chez 59 %, 23 % et 28 % des patients des groupes nivolumab en association avec ipilimumab, nivolumab et ipilimumab, respectivement. (28)



**Figure 14 : COURBES DE KAPLAN-MEIER MONTRANT LA SURVIE GLOBALE (A) ET SANS PROGRESSION (B) DANS LA POPULATION GLOBALE (issue de (28))**

Par la suite, des études sur des schémas posologiques alternatifs impliquant des patients atteints de mélanome avancé ont été réalisées. Une étude rétrospective a notamment examiné l'efficacité et la tolérance du schéma thérapeutique nivolumab 3mg/kg en association avec l'ipilimumab 1mg/kg (NIVO3 + IPI1) vs nivolumab 1mg/kg en association avec l'ipilimumab 3mg/kg (NIVO1 + IPI3) chez des patients atteints de mélanome avancé. L'étude montre qu'après un suivi minimum de 12 mois, l'incidence des EI de grade 3 à 5 liés au traitement était significativement plus faible dans le groupe recevant NIVO3 + IPI1 par rapport à NIVO1 + IPI3. Le taux de réponse objective était similaire dans les deux groupes, avec une médiane de survie sans progression légèrement plus longue mais non significative dans le groupe NIVO3 + IPI1. Les auteurs ont conclu que le schéma NIVO3 + IPI1 était mieux toléré et aussi efficace en 1re ligne de traitement du mélanome avancé. Ils ont également souligné

l'intérêt pharmacoéconomique de ce schéma thérapeutique par rapport à d'autres combinaisons conventionnelles. (29)

#### 2.1.4. Les autres inhibiteurs de checkpoints

Comme nous l'avons vu, les lymphocytes expriment à leur surface de nombreux checkpoints, ayant chacun un rôle bien défini dans une situation bien précise. La compréhension du fonctionnement de ces systèmes représente l'un des axes de développement les plus prometteurs pour l'immuno-oncologie.

#### LAG-3

Lorsque le système immunitaire rencontre une tumeur, les lymphocytes naïfs sont activés et se multiplient en réponse à l'antigène présenté par les CPA. Si la tumeur est éradiquée, les LT se transforment en lymphocytes mémoires, qui sont capables de reconnaître et de répondre rapidement à l'antigène en cas de réinfection. Cependant, si la tumeur persiste, la stimulation continue des LT finit par induire un état d'épuisement immunitaire (Figure 15). Cet épuisement est caractérisé par une diminution de la production de cytokines et une altération de la cytotoxicité.

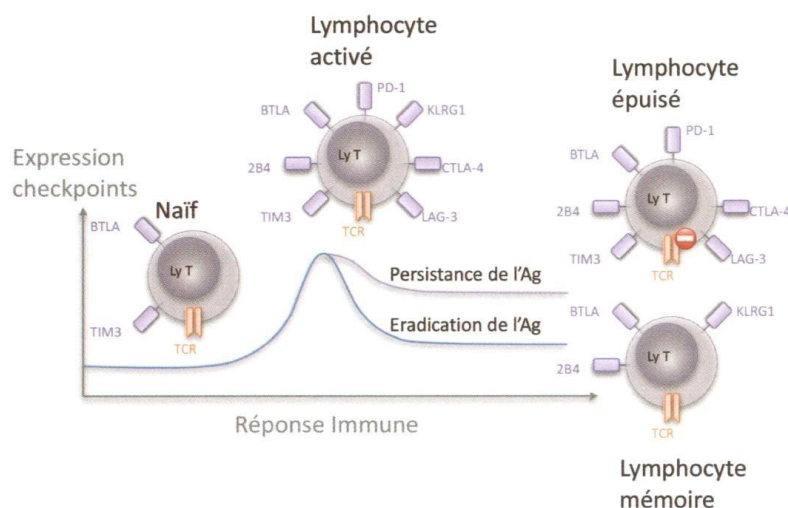


Figure 15 : EVALUATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE SELON L'EXPRESSION DES DIFFÉRENTS CHECKPOINTS (issue de (5))

Le checkpoint LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) intervient à ce moment-là. Il est exprimé à la surface des cellules T activées (LT CD8 et LT CD4), des cellules NK, des lymphocytes B et des cellules dendritiques dans des conditions physiologiques. En se liant à son principal ligand, le CMH de classe II exprimé par les CPA, le LAG-3 amplifie l'état d'épuisement

immunitaire en réduisant l'activation et la prolifération des LT. Ces LT perdent leurs fonctions effectrices, et deviennent des lymphocytes T épuisés, ce qui entraîne une diminution de l'activité antitumorale, ainsi qu'une régulation à la hausse de la fonction immunosuppressive des lymphocytes T régulateurs. Ainsi, le LAG-3 est considéré comme un marqueur d'épuisement immunitaire et est associé à une mauvaise réponse aux thérapies immunitaires.

Des études ont montré qu'en bloquant l'action du LAG-3 avec des anticorps spécifiques, il est possible d'inverser l'épuisement immunitaire et restaurer l'activité cytotoxique des LT, ce qui renforce la réponse immunitaire contre la tumeur. LAG-3 a été considéré comme un marqueur du pronostic tumoral et est devenu une nouvelle cible d'immunothérapie tumorale, en plus de PD-1/PD-L1 et de CTLA-4. Les résultats préliminaires des essais cliniques avec les anticorps anti-LAG-3 sont encourageants, avec des données montrant des réponses cliniques chez les patients atteints de mélanome, de cancer du poumon non à petites cellules et d'autres types de cancers. (30)

Un essai clinique (31) de phase 2-3 évaluant l'utilisation combinée de relatlimab et de nivolumab, deux anticorps bloquant respectivement LAG-3 et PD-1, chez des patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable non préalablement traité, a montré que l'association des deux anticorps présente une activité antitumorale supérieure à celle du nivolumab seul en termes de survie sans progression (survie médiane sans progression de 10,1 mois pour le traitement combiné contre 4,6 mois pour le nivolumab seul) quel que soit le niveau d'expression du marqueur LAG-3 (Figure 16). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe recevant l'association des deux anticorps que dans le groupe recevant le nivolumab seul, mais aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les résultats de cette étude suggèrent donc que l'inhibition des deux points de contrôle immunitaires, LAG-3 et PD-1, peut fournir un bénéfice clinique supplémentaire pour les patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable. Des études cliniques sont encore en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de LAG-3 chez les patients atteints de cancer.

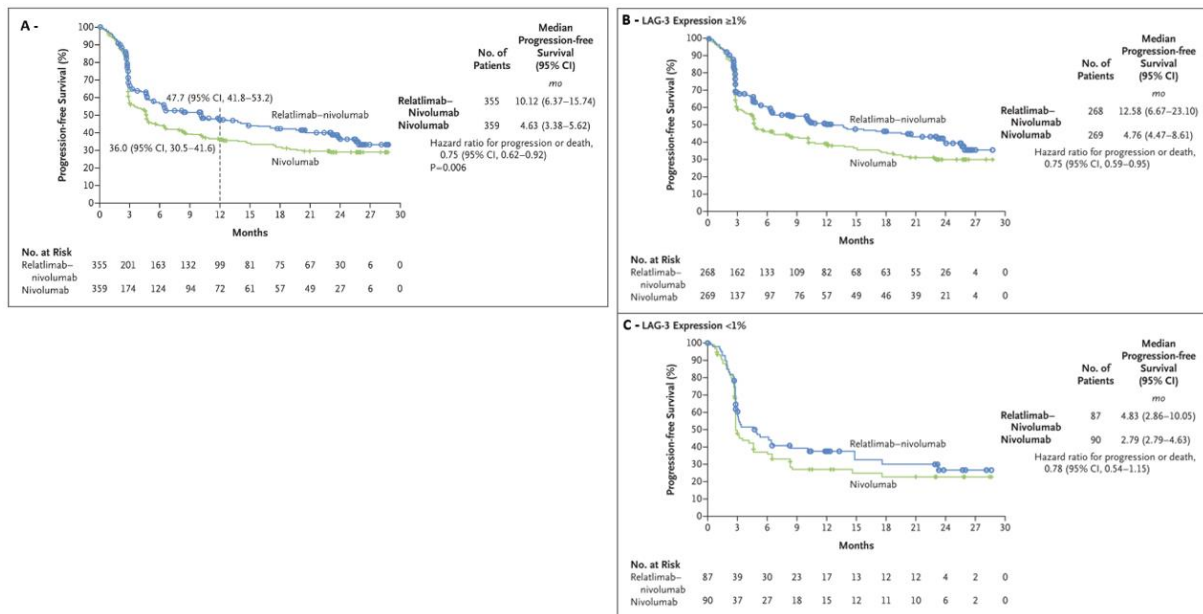


Figure 16 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION RELATLIMAB + NIVOLUMAB VS NIVOLUMAB SEUL (issue de (31))

(A) Dans la population globale.

(B) Dans le sous-groupe de patients ayant une expression de LAG-3 de 1% ou plus.

(C) Dans le sous-groupe de patients ayant une expression de LAG-3 inférieure à 1%.

## 2.2. Modalités et voies d'administration des immunothérapies

Il existe plusieurs types d'immunothérapies, chacune ayant ses propres modalités et voies d'administration. Les ICI sont des anticorps monoclonaux généralement administrés par voie intraveineuse (IV) en clinique ou à l'hôpital.

| MOLÉCULES ET CIBLES                     | EXEMPLE DE CANCERS                                             | SCHÉMA D'ADMINISTRATION                                      |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab<br>KEYTRUDA®<br>Anti-PD-1 | Cancer du poumon non à petites cellules<br>Cancer du rein      | 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines |
| Nivolumab<br>OPDIVO®<br>Anti-PD-1       | Cancer du poumon non à petites cellules<br>Lymphome de Hodgkin | 240 mg toutes les 2 semaines                                 |

|                                                |                                         |                                                                                                  |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | Cancer épidermoïde de la tête et du cou | 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines                                     |
|                                                | Cancer colorectal                       |                                                                                                  |
|                                                | Mélanome avancé                         |                                                                                                  |
|                                                | Carcinome à cellules rénales            |                                                                                                  |
| Atezolizumab<br>TECENTRIQ®<br><i>Anti-PD-1</i> | Cancer du poumon non à petites cellules | 840 mg toutes les 2 semaines ou 1 200 mg toutes les 3 semaines ou 1 680 mg toutes les 4 semaines |
|                                                | Cancer de la vessie                     |                                                                                                  |
|                                                | Cancer du sein triple négatif           |                                                                                                  |
| Durvalumab<br>IMFINZI®<br><i>Anti-PD-1</i>     | Cancer du poumon non à petites cellules | 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines                                 |
|                                                | Cancer de la vessie                     |                                                                                                  |
|                                                | Cancer de la tête et du cou             |                                                                                                  |
| Ipilimumab<br>YERVOY®<br><i>Anti-CTLA-4</i>    | Mélanome avancé                         | 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis toutes les 12 semaines                          |
|                                                | Cancer du rein                          | 1 mg/kg toutes les 6 semaines pour 4 doses, puis toutes les 12 semaines                          |

*Tableau 1 : EXEMPLE DE SCHÉMA D'ADMINISTRATION DES IMMUNOTHÉRAPIES EN INTRA VEINEUX EN MONOTHÉRAPIE*

Les posologies fournies dans le Tableau 1 sont des doses courantes pour chaque médicament, mais ces doses peuvent être ajustées en fonction de différents facteurs, notamment la tolérance du patient, la gravité de la maladie, le type de cancer, l'âge, le poids corporel et la fonction rénale ou hépatique.

Les injections en IV sont réalisées sur une durée de 30 à 60 minutes chacune, en fonction de la molécule et de la dose administrée. La pose d'une chambre implantable peut être proposée pour l'administration de ces molécules. La prescription de ces molécules implique la remise au patient par son médecin, d'une carte d'Alerte Patient. Le patient est invité à la présenter à tout professionnel de santé qu'il sera amené à rencontrer durant son parcours de soins (médecin traitant, infirmières, pharmaciens ...) afin qu'ils soient informés de ce traitement en cours.

Le tableau ci-dessus ne mentionne pas les associations d'immunothérapies qui sont de plus en plus utilisées afin d'améliorer l'efficacité du traitement anticancéreux. Ces associations peuvent impliquer différents types d'immunothérapies ou une combinaison d'immunothérapie et d'autres thérapies :

- On retrouve fréquemment une association de deux immunothérapies anticancéreuses, notamment l'association d'un anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) avec un anti-CTLA-4 (ipilimumab) qui a montré une amélioration significative de la survie globale chez les patients atteints de mélanome avancé. (32)
- L'association de l'immunothérapie avec la chimiothérapie peut également améliorer l'efficacité du traitement. Par exemple, le pembrolizumab associé avec une chimiothérapie à base de platine (carboplatine ou cisplatine) a montré une amélioration significative de la survie globale chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules. (33)
- Des études ont montré que l'association de durvalumab et de la radiothérapie peut améliorer l'efficacité du traitement chez certains patients atteints de cancer. Cette approche, appelée "radio-immunothérapie", peut être particulièrement efficace chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade III non résécable sans progression de la maladie après la chimioradiothérapie ou après radiothérapie seule chez les patients non éligibles à la chimiothérapie (le « régime PACIFIC »). (34)
- L'immunothérapie associée à la thérapie ciblée anti-angiogénique a montré une activité antitumorale prometteuse. Plus précisément, la combinaison de pembrolizumab et de lenvatinib (un inhibiteur de l'activité kinase des récepteurs 1, 2

et 3 du facteur de croissance des cellules endothéliales (vascular endothelial growth factor), en plus d'autres récepteurs tyrosine kinase liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques) a montré des avantages de survie significatifs comparé aux monothérapies dans le carcinome à cellules rénales, le cancer gastrique, le mélanome, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et le cancer de l'endomètre. (35,36) Le KISPLYX® (lenvatinib) en association au KEYTRUDA® (pembrolizumab) a été approuvé par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le traitement de première ligne, au stade avancé du carcinome rénal, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Sous un autre nom commercial, le lenvatinib (LENVIMA®) a également obtenu un accès précoce par la HAS en association au pembrolizumab dans le traitement des cancers de l'endomètre avancés, récidivants ou métastatiques. D'autres combinaisons sont également approuvées et / ou en cours d'étude. L'association de l'enfortumab vedotin (un conjugué d'anticorps dirigé contre la nectine-4, une protéine exprimée à la surface des cellules cancéreuses, notamment dans le cancer urothélial et d'inhibiteur de microtubules) et du pembrolizumab a montré une réduction de la taille de la tumeur chez les patients atteints de cancer urothélial avec un profil d'innocuité gérable. Cette combinaison se révèle prometteuse dans une étude de phase II en raison de la durée de réponse médiane et de la survie globale dépassant 2 ans, particulièrement chez les patients inéligibles au cisplatine. (37) Par ailleurs, l'association de l'atezolizumab et du bevacizumab a montré une efficacité antitumorale notable et une sécurité encourageante dans un essai de phase 1b incluant des patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable. (38)

Les immunothérapies sont le plus souvent administrées dans des centres de cancérologie situés dans les hôpitaux ou les cliniques. Les patients peuvent recevoir leur traitement en ambulatoire ou en hospitalisation. Certaines immunothérapies peuvent être administrées à domicile (en hospitalisation à domicile ou HAD), en fonction du type de traitement et de la condition du patient.

Malgré une utilisation majoritaire de la voie intraveineuse, les industriels développent de plus en plus la voie sous cutanée pour l'administration des immunothérapies. Deux présentations au Congrès ESMO 2022 ont porté sur les avantages de l'administration sous-cutanée (SC) de

l'immunothérapie avec le nivolumab par rapport à l'administration intraveineuse (IV). (39) Tout d'abord, l'utilisation d'une voie d'administration SC pourrait permettre une réduction de la surcharge des hôpitaux, grâce à des administrations facilitées à domicile par des infirmiers ou directement par le patient lui-même en auto-administration. Ceci représente un avantage considérable pour le confort du patient et permet un désencombrement des hôpitaux. Cette voie est également moins invasive et douloureuse que la voie intraveineuse. Enfin, l'administration sous-cutanée peut également réduire les coûts pour les patients et les systèmes de santé en raison de la réduction des frais d'administration et de la réduction du temps passé en clinique.

La décision d'administrer une immunothérapie par voie sous-cutanée ou intraveineuse dépend de plusieurs facteurs, notamment le type de cancer traité, le stade de la maladie, la molécule envisagée, le profil et la tolérance du patient au traitement. Par exemple, des facteurs liés au patient tels que le poids corporel et l'étendue du tissu sous cutané peuvent avoir un impact sur la tolérabilité d'un tel traitement. L'étude CheckMate 67T est une étude de phase III multicentrique, randomisée en ouvert qui évaluera la non-infériorité de la formulation sous-cutanée de nivolumab par rapport à la perfusion intraveineuse de nivolumab chez les patients atteints de carcinome à cellules claires du rein avancé ou métastatique qui ont progressé après avoir reçu moins de 3 traitements systémiques antérieurs. L'étude recrute actuellement des patients dans le monde entier. Au moins 454 patients éligibles seront inclus dans l'étude, les résultats sont attendus d'ici janvier 2026. (40) Une autre étude ouverte randomisée de phase III étudie la pharmacocinétique et l'innocuité du pembrolizumab sous-cutané par rapport au pembrolizumab intraveineux, administré avec une chimiothérapie au platine, dans le traitement de première intention du cancer du poumon métastatique épidermoïde ou non épidermoïde non à petites cellules. Au moins 512 patients éligibles seront inclus dans l'étude, les résultats sont attendus d'ici octobre 2026 (41).

Il est possible que l'administration sous-cutanée des immunothérapies devienne plus courante à l'avenir, en particulier si les nouvelles formulations sous-cutanées sont développées avec une efficacité et une sécurité similaires à l'administration intraveineuse.

### **3     Effets indésirables de l'immunothérapie**

Les traitements par immunothérapie ont prouvé leur efficacité chez les patients en améliorant la survie globale, la survie sans progression et la durée de la réponse, dans plusieurs types de tumeurs. Néanmoins, ces traitements peuvent entraîner des EI liés au système immunitaire qui se manifestent de la même manière que des troubles auto-immuns. En effet, les points de contrôle immunitaires jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie immunologique, autrement dit de l'équilibre du système immunitaire. En désactivant ces points de contrôle, les ICI peuvent perturber cet équilibre et mener à une suractivité des lymphocytes T, ce qui pourrait être à l'origine des effets indésirables d'origine immunitaire (immune-related adverse events ou irAE). (11)

Les irAE ont généralement un début retardé et une durée prolongée par rapport aux EI de la chimiothérapie. Les événements indésirables liés à l'immunothérapie apparaissent généralement quelques semaines à quelques mois après le début du traitement. Cependant, ils peuvent se développer à tout moment, même après l'arrêt du traitement par ICI. Ces événements sont classifiés en trois catégories : les irAE aigus, qui se produisent pendant le traitement par ICI, les irAE retardés, qui surviennent après l'arrêt du traitement, et les irAE chroniques, qui persistent au-delà de 12 semaines après l'interruption des ICI. Pour évaluer leur gravité, les irAE sont classés selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute des États-Unis, qui utilisent une échelle de 1 à 5 par ordre croissant de gravité. (42) La fréquence des irAE varie considérablement selon l'agent ICI utilisé, le patient et l'organe touché. Ces EI doivent être détectés précocement et traités de manière adéquate afin de minimiser leur impact sur la santé du patient et de permettre la poursuite du traitement par immunothérapie.

Les données des études cliniques de phase 2 et 3 montrent que les irAE peuvent affecter tous les systèmes organiques, les plus touchés étant la peau (éruptions cutanées, prurit, vitiligo), le système gastro-intestinal (diarrhées, colite), le système pulmonaire (toux, dyspnée), endocrinien (dysthyroïdie, hypophysite) ou encore hépatique (Figure 17). Les symptômes les plus courants en fonction des organes touchés sont résumés dans la Figure 18.

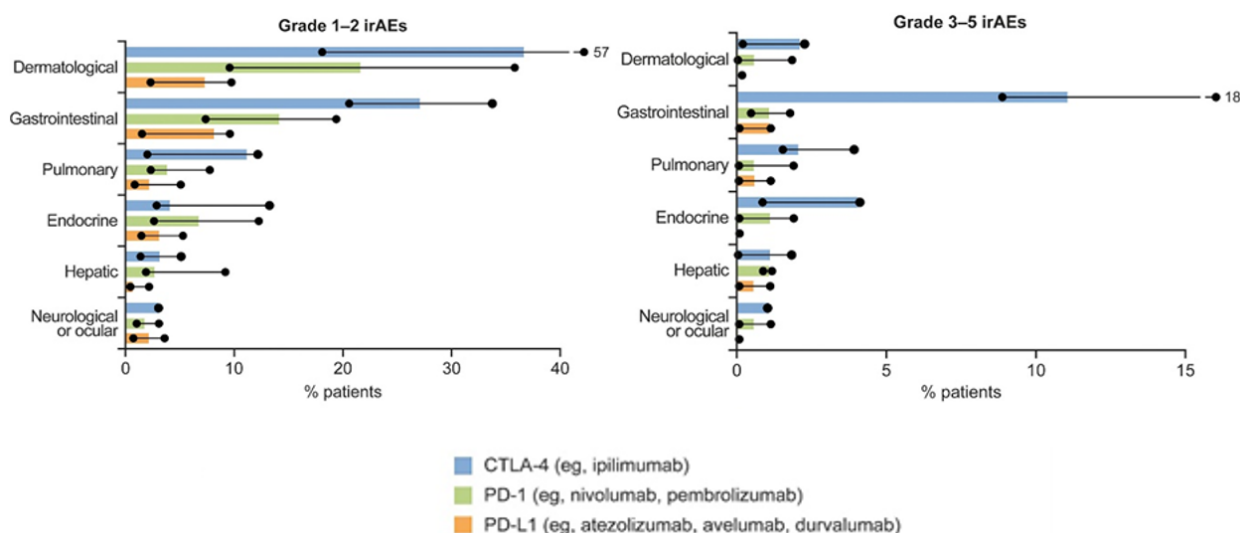


Figure 17 : FRÉQUENCE DES EI LIÉS À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR ICI EN MONOTHÉRAPIE SELON LA CLASSE D'ICI ET LA GRAVITÉ DES EI (MÉDIANE ET PLAGE). Les cercles et les lignes représentent la plage de fréquence. Les barres pleines représentent la fréquence médiane (issue de (43))

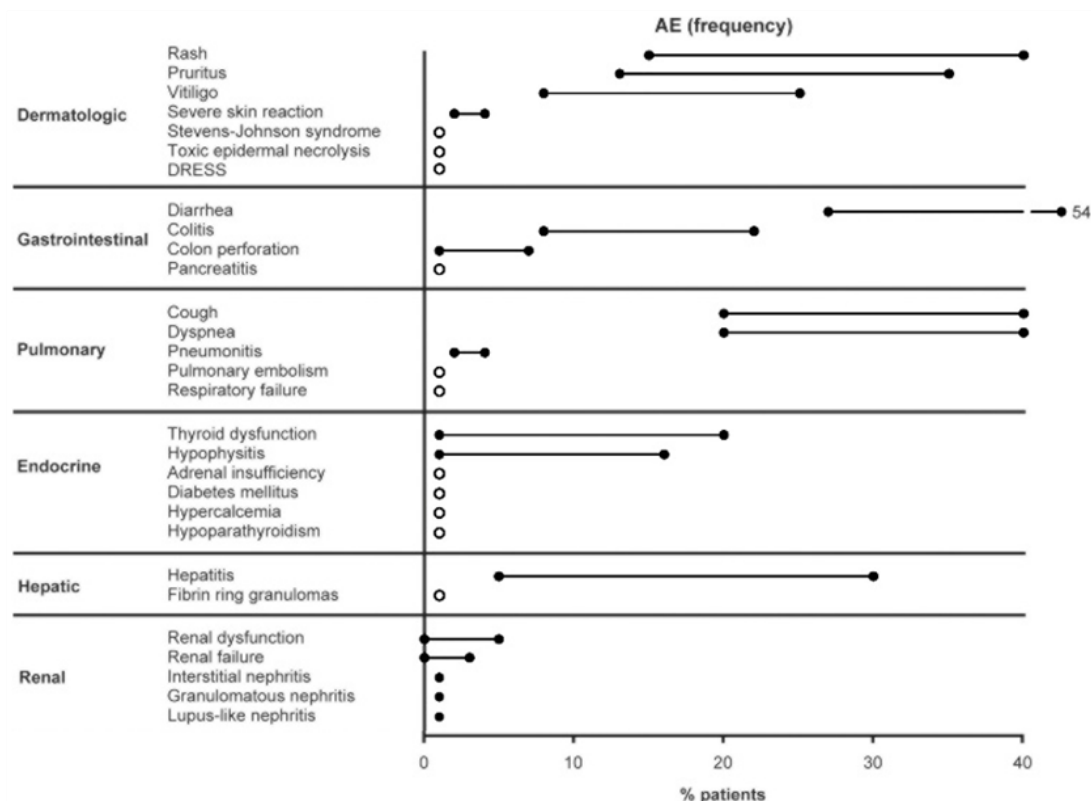


Figure 18 : FRÉQUENCE DES EI LIÉS À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR ICI EN MONOTHÉRAPIE SELON LE SYSTÈME ORGANIQUE TOUCHE (PLAGE). Les cercles et les lignes représentent la plage de fréquence. Les cercles blancs représentent <1%. (adaptée de (43))

La majorité des irAE sont de gravité légère à modérée, avec un grade de 1 à 2. Toutefois, même si le pronostic vital n'est pas en jeu, ces EI peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients et leur adhérence au traitement d'où l'intérêt pour l'observance des patients

qu'un suivi régulier soit effectué. Bien que rares, les EI cardiaques, hématologiques ou neurologiques peuvent être mortels si leur diagnostic et leurs traitements sont retardés. (44) D'après les études, l'incidence des irAE de haut grade (grade  $\geq 3$ ) est généralement beaucoup plus faible, en particulier avec les anti-PD-1. (45) De manière générale, les patients traités avec des inhibiteurs de CTLA-4 ont présenté des EI plus fréquents et plus graves que ceux traités avec des inhibiteurs de PD-1/PD-L1. De même, le traitement avec des inhibiteurs de PD-1 est associé à un taux accru d'EI de tous les grades par rapport aux inhibiteurs de PD-L1. (46)

Le type de tumeur et la dose de traitement peuvent également avoir une influence sur l'apparition des EI des immunothérapies. Par exemple, les patients atteints de mélanome avancé traités avec des anti-PD-1 ont présenté une fréquence plus élevée d'EI cutanés et gastro-intestinaux que les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules ou de carcinome à cellules rénales. (46) Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'incidence et la gravité des EI augmentaient avec la dose de traitement anti-CTLA-4. Cependant, quelle que soit la dose, les taux et la gravité des EI semblent similaires entre les thérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1.

En plus de la monothérapie, certains ICI ont été approuvés pour une utilisation en association avec d'autres ICI ou avec d'autres traitements anticancéreux. Ces combinaisons d'ICI ont montré une amélioration de la fonction des lymphocytes T et une activité antitumorale accrue par rapport aux traitements en monothérapie. Toutefois, les combinaisons d'ICI peuvent entraîner une fréquence plus élevée voire une gravité supérieure des EI chez les patients par rapport à un traitement par un seul agent ICI.

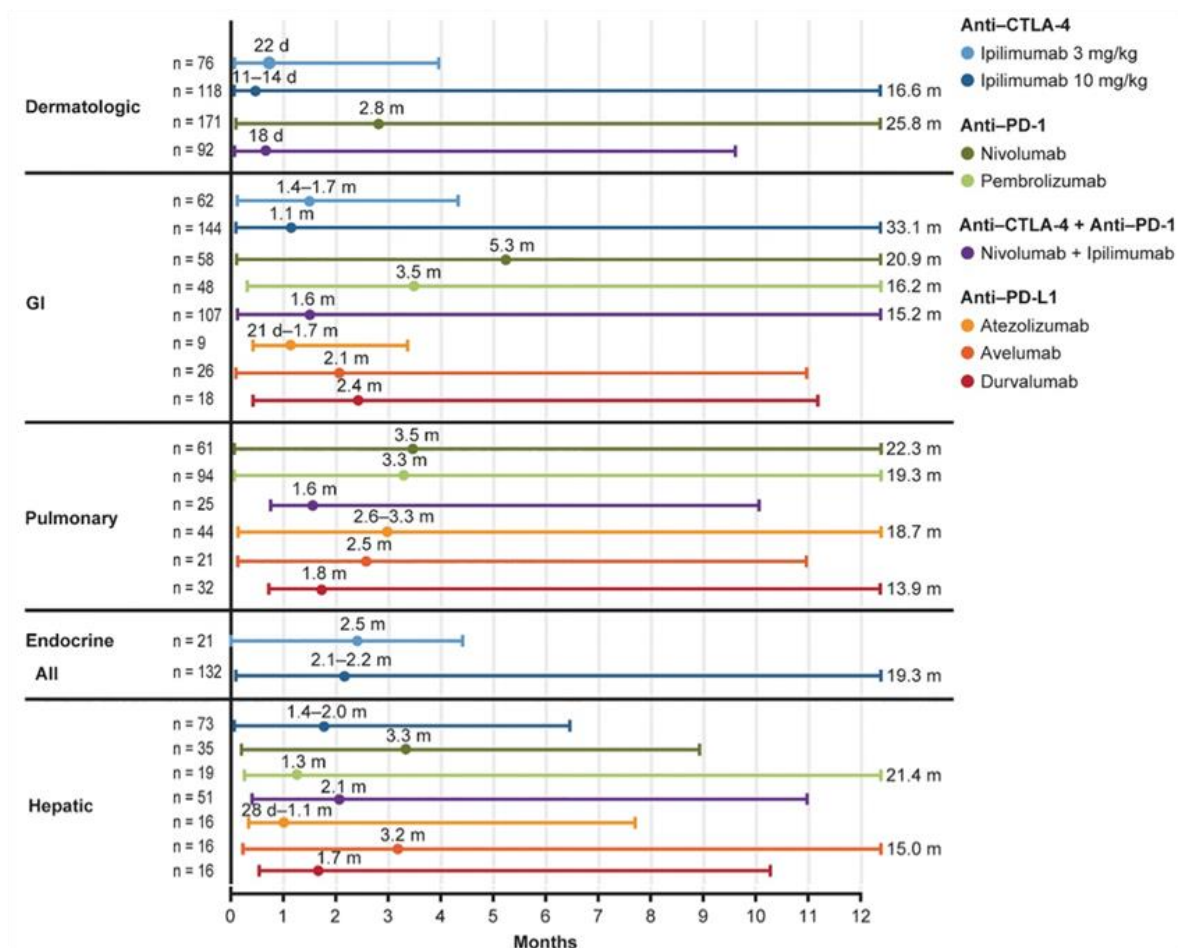


Figure 19 : TEMPS D'APPARITION (MÉDIANE ET PLAGE) DES EI LIÉS À L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR ICI SELON L'ORGANE AFFECTÉ EN MONOTHÉRAPIE OU THÉRAPIE COMBINÉE. Les cercles représentent le temps médian d'apparition. Les lignes représentent la plage de temps pour l'apparition des EI. (adaptée de (43))

En raison de la complexité des EI liés à l'immunothérapie et de la variabilité du profil de sécurité de chaque traitement, il est souvent difficile de les distinguer des EI associés à d'autres traitements ou à une maladie sous-jacente. Certains peuvent se produire plusieurs mois après le début du traitement voire même un an après l'arrêt du traitement, ce qui peut retarder leur reconnaissance et ainsi leur traitement. La connaissance des délais d'apparition des EI liés à l'immunothérapie peut donc être utile pour les différencier des EI d'autres traitements chez les patients qui reçoivent des thérapies combinées. Ce délai d'apparition des EI peut varier entre les classes d'immunothérapie. Par exemple, les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 entraînent des EI plus tardifs que les inhibiteurs de CTLA-4. Les combinaisons d'ICI entraînent généralement des EI plus précoces et qui persistent plus longtemps que les monothérapies.

La plupart de ces EI sont réversibles avec la mise en place d'une corticothérapie transitoire, mais certains d'entre eux peuvent être potentiellement mortels. C'est pourquoi, à cause de la

complexité, de la variabilité, ainsi que du délai d'apparition des EI liés aux ICI, il est important de surveiller étroitement les patients pour détecter d'éventuels EI le plus précocement possible et avoir ainsi une prise en charge adaptée. Cette surveillance doit être effectuée dès le début du traitement par ICI et tout au long de la période de suivi prolongée. L'éducation des patients et des professionnels de santé en lien avec le patient est indispensable pour accompagner au mieux les patients traités par immunothérapie anticancéreuse. (47)

## PARTIE II : LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN IMMUNO-ONCOLOGIE

### 1 Stratégie de gestion des EI liés aux ICI

#### 1.1. Directives générales pour la gestion des effets indésirables

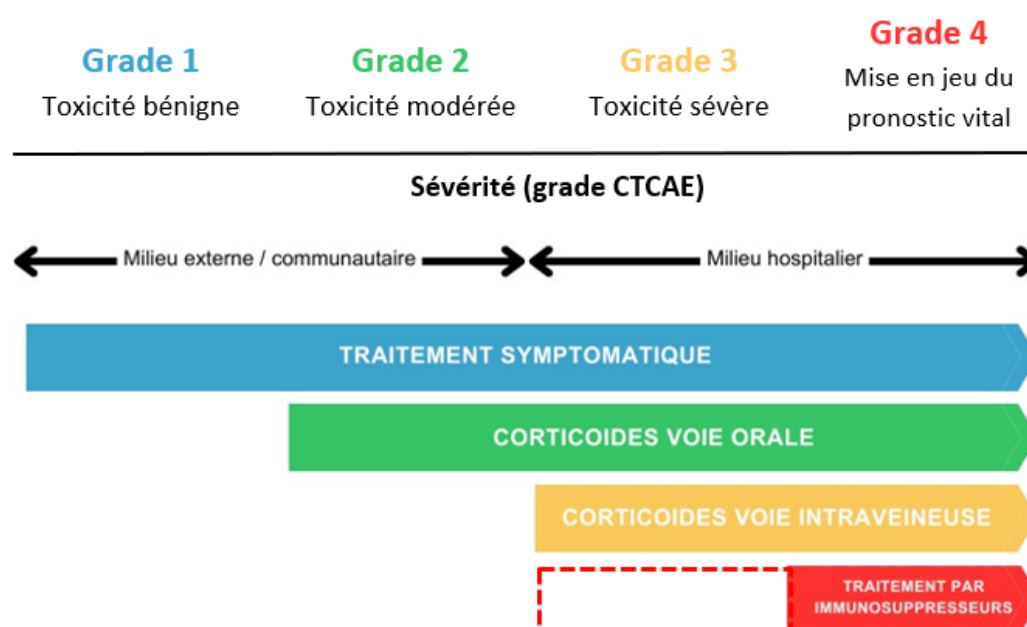


Figure 20 : DIRECTIVES GÉNÉRALES POUR LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS AU TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE

En fonction du point de contrôle immunitaire ciblé, de l'ICI utilisé et du profil du patient, la nature et l'incidence de la toxicité varient. Les toxicités liées aux ICI peuvent être divisées en réactions à la perfusion, en événements indésirables d'origine immunitaire (irAE) et en événements indésirables d'intérêt particulier. Quasiment la totalité des organes et des tissus peuvent être impliqués, bien que certains irAE soient plus fréquents que d'autres. Les irAE sont pris en charge en fonction de leur gravité selon les grades CTCAE (Critères Terminologiques Communs pour les Événements Indésirables) développés par le National Cancer Institute (Figure 20). Les grades du CTCAE sont des échelles numériques utilisées pour quantifier la sévérité des effets indésirables observés. Chaque grade correspond à une certaine gravité de l'effet indésirable, allant de légère à sévère.

- Les EI légers à modérés sont généralement pris en charge de manière symptomatique, sans interrompre le traitement par ICI.

- Les EI modérés ou persistants nécessitent parfois, en plus du traitement symptomatique, une prise en charge par corticoïdes qui, par leur action immunosuppressive, freinent l'activité du système immunitaire, réduisant ainsi les réactions auto-immunes. Une interruption temporaire du traitement peut être envisagée jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent.
- Les EI graves ou très graves peuvent entraîner l'interruption du traitement temporaire ou définitive du traitement par ICI. Si ces derniers sont persistants, des médicaments immunosuppresseurs tels que les corticoïdes à fortes doses, le mycophénolate ou le tacrolimus, ou des immunomodulateurs, comme les antagonistes du TNF- $\alpha$ , pourront être utilisés pour surmonter ces toxicités.

Ces recommandations générales sont la plupart du temps applicables pour tous les EI des immunothérapies. Cependant, il y a certaines exceptions. Par exemple, les EI cardiaques et neurologiques même de bas grade doivent être considérés comme graves et le traitement par ICI doit être immédiatement interrompu. Il est donc primordial pour l'équipe soignante de détecter ces signes cliniques le plus précocement possible et de ne pas les minimiser afin d'orienter le patient directement chez son oncologue.

La stratégie la plus importante et la plus efficace pour la prise en charge des EI liés au traitement par ICI est de les identifier rapidement et d'intervenir au plus vite. Les patients doivent par conséquent être informés des EI potentiels de l'immunothérapie avant le début du traitement et doivent signaler à tout professionnel de leur équipe soignante (médecin généraliste, pharmaciens, infirmiers, etc) tout nouveau symptôme afin de réagir le plus précocement possible. Une fois les EI signalés, un bilan rapide est nécessaire et des mesures doivent être prises pour prévenir une aggravation supplémentaire. (48)

#### **1.1.1. Effets indésirables dermatologiques**

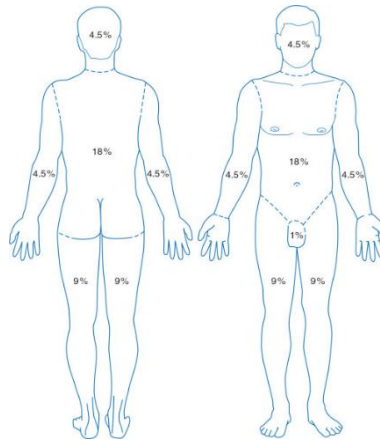
L'atteinte cutanée est l'un des EI les plus fréquents observés lors des immunothérapies et se développe généralement dans les premières semaines après le début du traitement. Les lymphocytes du système immunitaire attaquent des cibles au niveau de la peau, déclenchant une réaction inflammatoire. Les EI dermatologiques sont l'un des irAE les plus courants, avec une incidence de 30 à 40% pour les anti-PD-1/PDL1 et de 50% pour les anti-CTLA-4. Les EI dermatologiques comprennent une variété de manifestations cutanées, notamment des

éruptions maculopapuleuses, psoriasiformes, lichénoïdes et eczémateuses, des troubles bulleux auto-immuns, une dépigmentation entraînant un vitiligo, un prurit, des modifications des cheveux/ongles et des muqueuses, ainsi que quelques toxicités rares et potentiellement mortelles. Ces événements indésirables graves de grade 3/4 incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson (qui se caractérise par une éruption cutanée, une desquamation et des lésions ulcéreuses touchant toutes les muqueuses) et de nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell : une urgence vitale qui se caractérise par une nécrose de larges zones de la peau). Ces toxidermies graves peuvent engager le pronostic vital. (45) Dans la plupart des cas, le diagnostic des EI est établi sur la base des symptômes et des signes cliniques. L'examen histopathologique est réservé aux formes graves, inhabituelles ou persistantes. (49)

La gravité de la toxicité cutanée est évaluée selon le pourcentage de la surface corporelle atteinte. Pour cela, la règle des neuf de Wallace (Figure 21) attribue des multiples de 9 aux différents territoires cutanés de la surface corporelle totale : 9% pour la tête et le cou, 9% pour chaque membre supérieur, 18% pour chaque membre inférieur, 18% pour chaque face du tronc et 1% pour le périnée. Cette règle permet une évaluation rapide et standardisée de la gravité de l'atteinte cutanée. En plus de la surface cutanée atteinte, d'autres critères sont utilisés tels que la symptomatologie du patient, les facteurs aggravants, l'impact sur la réalisation des soins quotidiens et l'impact sur les activités instrumentales du patient (tâches et activités plus complexes nécessitant un niveau accru de réflexion et de compétences organisationnelles telles que la préparation des repas, les opérations bancaires, la gestion des médicaments, la conduite automobile, l'emploi professionnel). Bien que gênants, ces EI cutanés sont rarement sévères (rarement de grade 3 ou 4) et ne nécessitent généralement pas de réduction de dose ni d'arrêt du traitement.

|                        | EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS : ROUGEURS / DÉMANGEAISONS                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                |                                                                                                                         |                                                                                                                                                    |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade                  | 1                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                                                                                                                                              | 3                                                                                                                       | 4                                                                                                                                                  |
| <b>Symptômes</b>       | Rougeurs couvrant moins de 10% de la surface cutanée avec ou sans symptômes (prurit, sensation de brûlure, oppression).                                                                                                                              | Rougeurs couvrant entre 10 et 30% de la surface cutanée avec ou sans symptômes et limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne. | Rougeurs couvrant plus de 30% de la surface cutanée avec ou sans symptômes et limitant les soins personnels.            | Rougeurs couvrant plus de 30% de la surface cutanée avec infection ou autres complications (nécroses...) pouvant mettre en jeu le pronostic vital. |
| <b>Prise en charge</b> | Pommade/crème hydratante à usage topique, antihistaminiques par voie orale ou topique en cas de démangeaisons et/ou crème à base de corticoïdes à usage topique.<br>Éviter tout contact avec des irritants cutanés ainsi que l'exposition au soleil. |                                                                                                                                                | Même traitement symptomatique.<br>Le traitement par ICI sera suspendu mais pourra reprendre si les symptômes diminuent. | Corticoïdes par voie intraveineuse et consultation urgente chez un spécialiste.<br>Le traitement par ICI doit être définitivement interrompu.      |

Tableau 2 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES CUTANÉS



*Figure 21 : SCHÉMA DE L'ÉVALUATION DE LA SURFACE CORPORELLE ATTEINTE SELON LA RÈGLE DES 9 DE WALLACE*

Pour les patients présentant une éruption cutanée légère de grade 1, les directives actuelles recommandent l'utilisation de corticostéroïdes topiques peu puissants (de classe 2 ou 3) associés à une crème émolliente. Les corticostéroïdes topiques, ou dermocorticoïdes, sont des médicaments utilisés pour traiter les inflammations cutanées. Ils sont classés en quatre groupes en fonction de leur puissance, allant de 1 à 4, la classe 1 étant la moins puissante et la classe 4 la plus puissante (Tableau 3). Ces corticostéroïdes sont efficaces pour réduire l'inflammation et l'irritation de la peau, tout en présentant moins de risques d'EI que les corticostéroïdes plus puissants.

| Activité      | Molécules                  | Nom de spécialité        | Forme galénique     |
|---------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| Très forte IV | Propionate de clobétasol   | DERMOVAL® 0,05%          | Gel / crème         |
|               |                            | CLARELUX® 500 µg/g       | Crème               |
|               | Bétaméthasone dipropionate | DIPROLENE® 0,05%         | Pommade             |
| Forte III     | Bétaméthasone valérate     | BETNEVAL® 0,1%           | Crème / pommade     |
|               |                            | BETAMETHASONE® 0,05%     | Crème               |
|               | Bétaméthasone dipropionate | DIPROSONE® 0,05%         | Crème / pommade     |
|               | Acéponate d'hydrocortisone | EFFICORT® 0,127%         | Crème               |
|               |                            | FLIXOVATE® 0,05%         | Crème               |
|               | Fluticasone                | FLIXOVATE® 0,005%        | Pommade             |
|               | Désonide                   | LOCATOP® 0,1%            | Crème               |
|               | Hydrocortisone butyrate    | LOCOÏD® 0,1%             | Crème/ pom / lotion |
| Modérée II    | Désonide                   | LOCAPRED® 0,1%           | Crème               |
|               |                            | TRIDESONIT® 0,05%        | Crème               |
| Faible I      | Hydrocortisone             | Hydrocortisone HORUS 1%  | Crème               |
|               |                            | Onctose hydrocort. 0,25% | Crème               |
|               |                            | Cortisédermyl 0,5%       | Crème               |

*Tableau 3 : CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES*

En association avec les corticostéroïdes topiques, il est recommandé d'appliquer une crème émolliente afin de reconstituer le film naturel hydrolipidique de la peau pour maintenir l'hydratation de la peau et prévenir la sécheresse et les démangeaisons. En fonction des besoins du patient, les crèmes suivantes peuvent être proposées par le pharmacien d'officine : Exomega® baume émollient (A-derma), XeraCalm® A.D baume (Avène), Lipikar® baume AP+ (La Roche Posay), Topialyse® baume intensif (SVR)... Pour limiter le prurit, les patients peuvent avoir recours à des antihistaminiques de deuxième génération pris par voie orale (cétirizine ou loratadine). D'autres soins de support peuvent être proposés au patient en fonction des symptômes :

- Produits nettoyants doux : Exomega® huile nettoyante (A-derma), XeraCalm A.D® huile lavante (Avène), Xémose® huile lavante (Uriage)...
- En cas de fissures : Cicalfate® crème réparatrice (Avène), Cicaplast® baume B5 (La Roche Posay), Bariéderm® fissures...
- Crèmes kératolytiques pour les peaux très épaisses type corne : Xérial® 30 ou 50 (SVR) à base d'urée, vaseline salicylée 20% à base d'acide salicylique...
- Gammes de produits solaires haute protection contre les UVA et les UVB : SunsiMed® (Avène), Anthélios® (La Roche Posay), Sun Secure® (SVR), Bariésun® (Uriage)...

Pour limiter les démangeaisons, les patients peuvent avoir recours à des antihistaminiques de deuxième génération pris par voie orale (cétirizine ou loratadine 10 mg par jour en une seule prise pour les adultes de plus de 12 ans). Les antihistaminiques bloquent l'action de l'histamine, une substance libérée par l'organisme en réponse à une inflammation. Ces soins de confort peuvent être proposés par le pharmacien d'officine après évaluation de la gravité de l'EI. Le pharmacien d'officine doit également insister sur la surveillance de l'évolution des lésions cutanées et réorienter le patient si ces dernières s'étendent ou s'aggravent.

Dans le cas d'EI cutanés de grade 2, le traitement avec des ICI peut être poursuivi mais l'évolution des EI doit être contrôlée chaque semaine. S'ils ne s'améliorent pas, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'EI cutané soit revenu au grade 1. Des corticostéroïdes topiques d'activité modérée à forte peuvent être utilisés. Les EI cutanés de grade 3 nécessitent une interruption immédiate de l'ICI, jusqu'à ce qu'ils reviennent au grade 1. En plus des traitements symptomatiques, des corticostéroïdes systémiques 0,5–1 mg/kg/j peuvent être

envisagés, selon la sévérité des symptômes. Dans les rares cas de toxicité cutanée de grade 4, le traitement par ICI doit être définitivement arrêté et les patients doivent être hospitalisés et placés sous la surveillance d'un dermatologue. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse de (méthyl)prednisolone 1 à 2 mg/kg/j avec diminution des doses progressive lorsque la toxicité revient à la normale. (50)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><i>Exanthème prurigineux maculopapuleux eczématiforme de grade 2 sous nivolumab (51)</i></p>                                                                                                                                                                        |  <p><i>Éruption cutanée de grade 3, prurigineuse d'aspect eczématiforme (52)</i></p>                                                                                                                                                                        |
|  <p><i>Éruption cutanée de type psoriasis de grade 2 (type plaque) chez un patient sous nivolumab (a).</i></p> <p><i>Éruption cutanée de type psoriasis pustuleux de grade 3 et rhumatisme psoriasique chez un patient traité par pembrolizumab (b – d). (49)</i></p> |  <p><i>Mains (A) et cou (B) d'un patient atteint d'un mélanome avancé, ayant développé un vitiligo 24 semaines après le début du traitement par nivolumab. (53) La survenue de vitiligo est estimée à 25% des patients traités par anti-PD1. (54)</i></p> |

**Tableau 4 : EXEMPLE D'ATTEINTES CUTANÉES DE GRADE 2 A 3 CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ICI**

### 1.1.2. Effets indésirables digestifs

Lors des traitements par immunothérapie, des phénomènes d'auto-immunité sont fréquemment observés au niveau du tube digestif, en particulier le côlon, ce qui peut entraîner diverses complications. Dans les cas les plus graves, cette inflammation persistante peut provoquer des ulcères et même perforer la paroi du côlon. Il est important de surveiller attentivement les symptômes gastro-intestinaux chez les patients sous immunothérapie afin de détecter rapidement toute atteinte du tube digestif et de prendre les mesures appropriées pour prévenir les éventuelles complications. La toxicité gastro-intestinale est l'un des EI les plus fréquents et les plus sévères (grade 3 ou plus) associés aux anti-CTLA4. Il s'agit généralement du premier irAE conduisant à l'arrêt des anti-CTLA4. (55)

|           | EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS : DIARRHÉES / COLITE                                       |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Grade     | 1                                                                                        | 2                                                                                                                                                                 | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 4 |
| Symptômes | Émission de moins de 4 selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement. | Émission de 4 et 6 selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement avec présence de douleurs abdominales, de sang dans les selles ou de nausées. | Émission de plus de 6 selles liquides par jour de plus qu'avant le début du traitement, soit intense, douleurs abdominales, fatigue, fièvre, abdomen dur, déshydratation.<br><br>Le grade 4 associe les mêmes symptômes avec en plus une déshydratation sévère qui peut entraîner une perte de conscience, des troubles hydroélectrolytiques sévères pouvant entraîner une défaillance multi-organe, des rectorragies, une perforation abdominale. |   |

|                        |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prise en charge</b> | Hydratation, régime avec fibres, médicament antidiarrhéique (lopéramide) et supplémentation en électrolytes par voie orale si nécessaire. | <p>Même traitement symptomatique.</p> <p>Si &gt; 3 jours : corticoïdes par voie orale et examens supplémentaires (sigmoïdoscopie/ coloscopie).</p> <p>Le traitement par ICI doit être suspendu jusqu'à la disparition des symptômes.</p> | <p>Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse et examens supplémentaires (sigmoïdoscopie/ coloscopie) ; si aucune réponse aux corticoïdes n'est visible, il est possible d'utiliser de puissants immunosuppresseurs (infiximab par exemple).</p> <p>Le traitement par ICI doit être définitivement interrompu.</p> |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Tableau 5 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDÉSIRABLES DIGESTIFS*

Chez tout patient traité par ICI et présentant une diarrhée importante, il est essentiel d'exclure les principaux diagnostics différentiels avant de conclure à un irAE. Les principaux diagnostics différentiels de l'entéocolite induite comprennent les infections gastro-intestinales et les symptômes associés à la tumeur. Des analyses de selles peuvent être effectuées afin de détecter la présence d'entéropathogènes bactériens ou de *Clostridioides difficile* (anciennement appelé *Clostridium difficile*). De plus, il convient d'exclure la présence de métastases gastro-intestinales, qui peuvent survenir chez les patients atteints de mélanome avancé ou de cancer du poumon grâce à la réalisation d'une sigmoïdoscopie flexible ou d'une coloscopie avec des prélèvements de tissus pour des biopsies. (50)

L'évaluation de la gravité des EI gastro-intestinaux repose sur la quatrième version de la classification des toxicités des EI établie par le National Cancer Institute (56) qui est basée sur la durée, la gravité et la présence de signes d'alarme accompagnant la diarrhée. Dans le cas de la diarrhée, une sévérité élevée est définie par un grade 3 ou 4, mais elle peut également s'appliquer aux patients présentant une diarrhée de grade 1 ou 2 associées à des facteurs aggravants tels que la déshydratation, la fièvre, la tachycardie ou la présence de sang dans les selles (hématochézie). Lorsque des patients souffrent de diarrhée sévère ou de diarrhée persistante de grade 2 ou plus, il est recommandé de réaliser une sigmoïdoscopie flexible ou

une coloscopie afin de mieux évaluer la situation. La perforation abdominale est une complication rare mais grave des immunothérapies anticancéreuses. Elle se produit lorsque la paroi intestinale se rompt, ce qui induit un échappement des selles et des bactéries de la cavité abdominale vers le péritoine, pouvant provoquer une infection grave appelée péritonite. La perforation abdominale est une urgence vitale qui nécessite une intervention chirurgicale dans les plus brefs délais. Le pharmacien d'officine doit savoir reconnaître les signes d'une perforation abdominale qui comprennent une douleur abdominale brutale et intense, une rigidité de la paroi abdominale, un tympanisme abdominal, c'est-à-dire un son mat à la percussion de l'abdomen, des sueurs, une fièvre élevée voire un état de choc, caractérisé par une hypotension artérielle, une tachycardie et une pâleur cutanée. Les patients sous immunothérapie qui présentent des symptômes de perforation abdominale doivent être immédiatement réorientés aux urgences.

Chez les patients souffrant de diarrhées, la recherche d'une déshydratation doit être systématique : sensation de soif, lipothymies, réduction de la diurèse, tachycardie, troubles de la vigilance, pli cutané persistant, perte de poids. Des solutés de réhydratation pris par voie orale (ADIARIL®, FANOLYTE®) peuvent être délivrés à l'officine. Après exclusion d'une infection et en absence d'autres symptômes de gravité, des antidiarrhéiques peuvent être utilisés temporairement, bien qu'ils ne dispensent pas des mesures diététiques et d'une réhydratation lorsque celle-ci est nécessaire.

Les diarrhées de grades 1-2 peuvent être traitées symptomatiquement par du lopéramide à faible dose, un médicament antidiarrhéique de la classe des opioïdes synthétiques, tout en respectant les contre-indications associées. Il ralentit le transit intestinal en provoquant une diminution de la motilité intestinale et il limite la quantité d'eau et d'électrolytes sécrétée dans l'intestin ce qui permet d'assécher les selles et de les rendre plus fermes. (57) Il est contre-indiqué en cas de poussée aiguë de rectocolite hémorragique, de diarrhée hémorragique et/ou de forte fièvre, d'entéocolite bactérienne invasive ou de colite pseudomembraneuse associée à une antibiothérapie. La posologie standard recommandée pour les adultes est de 2 à 4 mg pris initialement, suivis d'une dose de 2 mg après chaque selle liquide, jusqu'à un maximum de 16 mg par jour (soit 8 gélules de lopéramide 2 mg maximum par jour).

En cas d'inefficacité du lopéramide, la diosmectite (SMECTA®) peut également être proposée en complément des mesures de réhydratation. Il s'agit d'un pansement digestif qui tapisse la

muqueuse intestinale et adsorbe les gaz. Il peut être utilisé dans le traitement d'appoint des diarrhées aiguës et chroniques de l'adulte, mais ne réduit pas le risque de déshydratation. La posologie est de 3 sachets par jour pendant 7 jours, à distance de tout autre traitement pris par voie orale.

Ces traitements doivent s'accompagner de règles hygiéno-diététiques adaptées. Ainsi, il faut conseiller aux patients d'éviter les aliments riches en matières grasses et en fibres, les choux qui favorisent la production de gaz et les plats épicés. La consommation de produits laitiers doit être limitée car une insuffisance secondaire en lactase peut se développer lorsque la muqueuse de l'intestin grêle est endommagée. Un régime de légumes bouillis, de féculents et de céréales (par exemple, pommes de terre, nouilles, riz, blé et avoine) avec du sel, des bananes bien mûres et de la compote de pommes peut être consommé. De même, il est essentiel de privilégier l'eau et les boissons salées ou sucrées (bouillons de légumes, eau de riz, sodas à température ambiante...) et d'éviter les boissons glacées et les eaux riches en magnésium (type Hépar®).

Les compléments alimentaires à osmolalité élevée doivent être évités. L'osmolalité est une mesure de la concentration des solutés dans un liquide. Les compléments alimentaires à osmolalité élevée sont ceux qui contiennent des solutés en quantité importante. Ces solutés peuvent être des fibres (contenus dans les céréales complètes, les légumes et les fruits), des glucides simples (tels que le miel, le sucre ou les boissons sucrées), des protéines ou des minéraux (contenus dans les aliments riches en potassium magnésium et calcium). Lorsque les compléments alimentaires à osmolalité élevée sont consommés, ils attirent l'eau dans l'intestin grêle ce qui provoque une diarrhée.

Les médicaments induisant une diarrhée sont également à éviter, lorsque cela est possible. Ces médicaments comprennent :

- Les antibiotiques, en particulier les quinolones, les macrolides et les tétracyclines. Le traitement antibiotique doit être de la plus courte durée possible. Le pharmacien doit également rappeler au patient de prendre ses antibiotiques au cours du repas, et peut lui proposer une cure de probiotiques pour limiter les effets néfastes sur l'intestin.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'ibuprofène, l'aspirine, le diclofénac et le naproxène. En cas de douleur légère, le pharmacien doit rappeler au patient de

privilégier le paracétamol ou des mesures non médicamenteuses telles que le repos ou le glaçage. En cas de prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ces derniers doivent également être pris au cours d'un repas.

- Les médicaments contre les nausées et les vomissements, tels que le métoclopramide et la dompéridone. En cas de nausées et de vomissements bénins, il est recommandé d'opter pour un traitement non médicamenteux en suivant des mesures hygiéno-diététiques telles que le repos, la consommation de petites quantités de nourriture plus fréquemment, la réduction des boissons gazeuses et des odeurs fortes, et l'utilisation de gingembre si nécessaire. En cas de nausées et de vomissements graves, il est important de poursuivre le traitement par médicaments tout en prenant des mesures pour réduire le risque de diarrhée, telles que la prise de probiotiques ou de médicaments pour ralentir la motilité intestinale.
- Les laxatifs stimulants (Contalax®, Dulcolax®) et les laxatifs lubrifiants (Lansoyl®) qui sont irritants pour l'intestin et ont un risque plus élevé de provoquer une diarrhée. En cas de constipation chez les patients traités par immunothérapies, il est préférable de donner des laxatifs osmotiques à base de Lactulose (Duphalac®) ou de Macrogol (Movicol®, Forlax®, Transipeg®) car ils sont les moins irritants pour l'intestin et ont moins de risque de provoquer une diarrhée. Les laxatifs osmotiques agissent en attirant l'eau dans l'intestin, ce qui ramollit les selles et facilite leur passage.

Ainsi, le pharmacien peut contribuer à la gestion de la diarrhée modérée à faible chez les patients sous immunothérapie en sensibilisant les patients aux risques associés à certains médicaments, en leur rappelant des règles hygiéno-diététiques, en les encourageant à adopter une alimentation adaptée et en leur proposant des traitements médicamenteux ou de confort adaptés. Il peut également se mettre en relation avec le médecin prescripteur pour s'assurer que les patients reçoivent les traitements les plus appropriés.

Les patients présentant des symptômes légers (diarrhée/colite de grade 1) qui persistent pendant plus de 2 semaines ou des symptômes de grade 2 ou plus doivent être traités par corticothérapie après qu'une cause infectieuse identifiable ait été exclue.

En cas de symptômes alarmants ou d'entérocolite sévère (diarrhée/colite de grade 3 ou 4), il est recommandé d'hospitaliser rapidement les patients pour une prise en charge plus

intensive. Cette prise en charge comprend une réhydratation par voie intraveineuse, la correction des déséquilibres électrolytiques et l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse, tels que la méthylprednisolone à raison de 1 à 2 mg/kg par jour. Si les patients répondent positivement au traitement, la méthylprednisolone est ensuite convertie en une dose équivalente de prednisone par voie orale en diminuant la dose de 5 à 10 mg chaque semaine. (58) Cependant, si les patients ne montrent pas d'amélioration après 3 jours de traitement par corticothérapie intraveineuse, cela indique une résistance aux corticoïdes. Dans ce cas, le traitement doit être modifié et l'infliximab, un inhibiteur du TNF- $\alpha$ , peut être utilisé à une dose de 5 à 10 mg/kg. Si l'utilisation de l'infliximab est contre-indiquée, le mycophénolate mofétil peut être utilisé comme alternative. (58)

### **1.1.3. Effets indésirables pulmonaires**

Les poumons sont également vulnérables aux atteintes auto-immunes. La dyspnée et l'hypoxie sont les raisons principales d'admission en réanimation pour les patients atteints de cancer. Ces affections pulmonaires sont la conséquence d'une inflammation du parenchyme pulmonaire pouvant avoir des étiologies infectieuses ou non infectieuses. Bien que les EI pulmonaires soient le plus souvent associés à la progression de la maladie, en particulier dans le contexte d'un cancer du poumon ou de métastases pulmonaires, il est essentiel de procéder à une évaluation de tout nouveau symptôme respiratoire afin d'exclure toute toxicité pulmonaire liée aux immunothérapies. Ainsi, tous les patients présentant des symptômes pulmonaires tels qu'une infection des voies respiratoires supérieures, une toux nouvelle, un essoufflement ou une hypoxie doivent effectuer une tomodensitométrie pour évaluer leur état. Une radiographie pulmonaire et une endoscopie peuvent être nécessaires pour confirmer la présence de lymphocytes stimulés dans l'arbre bronchique, permettant ainsi de déterminer l'origine auto-immune des symptômes respiratoires observés.

|                        | EFFETS INDÉSIRABLES PULMONAIRES                                                                                                                  |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                              |   |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Degré                  | 1                                                                                                                                                | 2                                                                                                                                         | 3                                                                                                                                                                                            | 4 |
| <b>Symptômes</b>       | Pas de symptôme<br><br>Radiographie pulmonaire anormale.                                                                                         | Essoufflement, toux, douleurs thoraciques.                                                                                                | Aggravation des symptômes, difficultés à respirer.                                                                                                                                           |   |
| <b>Prise en charge</b> | Soins de support non indiqué, surveillance régulière, examens pour exclure d'autres causes.<br><br>Le traitement par ICI pourrait être repoussé. | Surveillance renforcée, antibiotiques en cas d'infection et / ou, corticoïdes par voie orale.<br><br>Le traitement par ICI sera suspendu. | Hospitalisation, corticoïdes par voie intraveineuse, autres immunosuppresseurs plus puissants en l'absence d'amélioration.<br><br>Le traitement par ICI doit être définitivement interrompu. |   |

Tableau 6 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES PULMONAIRES

En cas de pneumopathie d'origine immunologique, un traitement par immunosuppresseur doit être débuté au plus vite. Une bronchoscopie devrait être réalisée pour les pneumonies de grade  $\geq 2$  afin d'exclure une pneumopathie infectieuse. Si l'état infectieux ne peut être évalué de manière fiable, la plupart des protocoles recommandent l'administration simultanée d'antibiotiques à large spectre, par voie orale ou intraveineuse, en association avec le traitement immunosuppresseur dans les cas de pneumonies de grade  $\geq 3$ . Concernant les pneumonies d'origine infectieuse, *Pneumocystis jirovecii* et le cytomégalovirus sont les principaux agents infectieux retrouvés chez les patients immunodéprimés. En cas de pneumopathie d'origine infectieuse, le cotrimoxazole à haute dose (90–120 mg/kg/jour, par voie intraveineuse pendant  $\geq 14$  jours) reste le traitement de choix en première intention. Chez les patients présentant des contre-indications ou en rechute après le cotrimoxazole, la pentamidine (4 mg/kg/j iv) ou l'association de primaquine (30 mg/j) et de clindamycine (3  $\times$  600 mg/j) peuvent être envisagées. (59)

Pour les pneumopathies de grade 1, l'arrêt médicamenteux seul, avec un suivi clinique et radiologique étroit (toutes les 2 à 4 semaines) semble suffisant. En cas d'apparition de symptômes ou d'absence d'amélioration radiologique, des corticoïdes seront instaurés. En cas de pneumopathies de grade 2, le traitement consiste en une corticothérapie orale avec de la prednisone à 1 mg/kg/j, ou un équivalent ainsi qu'une interruption du traitement par ICI. Les patients doivent être suivis cliniquement tous les 2 à 3 jours initialement avec un suivi d'imagerie radiologique. Les corticoïdes doivent être réduits sur une période de 4 à 6 semaines après la guérison, et la réintroduction de l'ICI doit être retardée jusqu'à ce que la dose quotidienne de prednisone orale atteigne 10 mg ou moins. (60)

Pour les cas de pneumopathies modérées à sévères de grade 3 à 4, l'hospitalisation du patient est nécessaire. Une corticothérapie intraveineuse à forte dose sera initiée, tandis que l'immunothérapie sera définitivement interrompue. En cas d'absence d'amélioration de l'état du patient ou d'imagerie après 2 jours, des stratégies immunosuppressives supplémentaires telles que l'ajout d'infliximab, de mycophénolate mofétil ou de cyclophosphamide peuvent être envisagées. Dans les cas bénins, le traitement par ICI peut être prudemment repris après que la pneumonie se soit améliorée et / ou résolue.

Le diagnostic des irAE pulmonaires peut être complexe en raison de la variabilité dans l'apparition des symptômes et de leur caractère non spécifique. Malgré ces difficultés, le pharmacien peut jouer un rôle important en identifiant les signes précoces de ces irAE tels que les sifflements, la toux, l'essoufflement et les douleurs pulmonaires. (61) Bien qu'aucun soin de support ne puisse être délivré à l'officine, le pharmacien peut participer à la surveillance de l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation des symptômes existants, et contacter le médecin si ceux-là lui semblent préoccupants.

#### **1.1.4. Effets indésirables endocriniens**

Le système endocrinien est fréquemment touché lors des immunothérapies. Différentes glandes endocrines, telles que l'hypophyse ou la thyroïde, peuvent être ciblées par les lymphocytes activés. Ces atteintes endocriniennes peuvent entraîner une perturbation des fonctions hormonales, notamment une hypo ou une hyperthyroïdie (l'hypothyroïdie étant plus fréquente). Les symptômes associés peuvent inclure une grande fatigue, une chute de tension artérielle et des modifications du rythme cardiaque. Des examens de laboratoire, tels que l'analyse des taux d'hormones circulantes, avant et pendant l'immunothérapie, peuvent

permettre une détection précoce des déséquilibres hormonaux, avant même l'arrivée des signes cliniques, et donc une intervention médicale appropriée pour minimiser les complications potentielles.

### ***Troubles de la glande thyroïde***

Le dysfonctionnement thyroïdien est plus fréquent lors d'un traitement par anti-PD-1/PD-L1 ou avec une combinaison d'anti-CTLA4 et d'agents bloquant l'axe PD-1/PD-L1. Ces événements sont rarement supérieurs au grade 2. Ces troubles endocriniens aigus peuvent être responsables de symptômes peu spécifiques, comme une fatigue inhabituelle ou des céphalées. Devant tout signe témoignant d'une pathologie thyroïdienne des analyses sanguines, avec dosage de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) et T4L (thyroxine libre) doivent être réalisées. Ces analyses doivent également être effectuées avant chaque perfusion ou au moins une fois par mois (dans le cas de perfusions bihebdomadaires). (62)

Généralement, la dysfonction thyroïdienne s'intègre dans un tableau de thyroïdite silencieuse avec une évolution biphasique : thyrotoxicose (ensemble de symptômes dus à une hyperthyroïdie) suivie d'une hypothyroïdie.

Les symptômes de la thyrotoxicose, similaires à ceux de l'hyperthyroïdie, sont généralement peu intenses, mais détectables par le pharmacien d'officine, comme l'apparition de palpitations ou d'une tachycardie. D'autres symptômes moins spécifiques peuvent apparaître : asthénie, tremblements, perte de poids, thermophobie, diarrhées, anxiété, insomnie, sueurs nocturnes. L'addition de plusieurs de ces symptômes à l'examen clinique devrait amener le pharmacien à envisager une hyperthyroïdie et à orienter le patient pour effectuer des examens complémentaires. D'un point de vue biologique, la thyrotoxicose peut être identifiée par une diminution de la TSH. Lorsque les taux de T4L restent dans la normale, la thyrotoxicose est décrite généralement comme infraclinique ou silencieuse. Lorsque les taux de T4L dépassent les valeurs normales, la thyrotoxicose peut se manifester cliniquement. Des imageries thyroïdiennes peuvent être réalisées pour évaluer la gravité ou éliminer des diagnostics différentiels.

La prise en charge des thyrotoxicoses repose sur un traitement symptomatique avec l'utilisation de bêtabloquants non cardio sélectifs (par exemple propranolol 40 mg 1 à 3 comprimés par jour). La corticothérapie n'est pas recommandée en première intention.

Néanmoins, dans de rares cas de mauvaise tolérance clinique, des stéroïdes peuvent être envisagés après concertation entre oncologue et endocrinologue. Le traitement sera initié à la dose d'1 mg/kg/j par voie orale pendant une à deux semaines. Les traitements de type antithyroïdiens de synthèse n'ont montré aucun intérêt dans la prise en charge des thyrotoxicoses liées aux immunothérapies.

L'hypothyroïdie peut apparaître d'emblée ou après un épisode d'hyperthyroïdie dans un délai moyen de quatre semaines. Dans moins de 50% des cas d'hypothyroïdies, les patients présentent des signes cliniques aspécifiques : asthénie, bradycardie, faiblesse musculaire, frilosité, constipation et prise de poids anormale. De la même façon que pour la thyrotoxicose, ces symptômes, bien que non spécifiques peuvent être repérés par le pharmacien d'officine qui peut réorienter le patient vers le spécialiste. Comme pour tous les irAE, la détection précoce de l'hypothyroïdie permet une prise en charge anticipée et une diminution du risque de complications. Le bilan biologique permettant de confirmer le diagnostic montre une TSH augmentée et des taux de T4L diminués. En cas d'hypothyroïdie, le patient peut être supplémenté en hormones thyroïdiennes débutées à la dose de 1 à 1,5µg/kg/j. L'hormonothérapie substitutive est généralement de longue durée. En cas de mauvaise tolérance clinique, les dysthyroïdies induites par immunothérapie peuvent nécessiter une suspension transitoire du traitement par immunothérapie mais nécessitent très rarement un arrêt définitif du traitement. (63)

La prise en charge des dysthyroïdies induites par immunothérapie repose donc essentiellement sur la détection précoce grâce aux examens de contrôle, mais aussi sur l'éducation du patient qui doit savoir reconnaître les premiers signes cliniques d'un dérèglement thyroïdien.

### ***Hypophysite***

Avant l'introduction du traitement anti-CTLA4, l'hypophysite, une inflammation du lobe antérieur de l'hypophyse, était rarement observée. Cependant, avec l'utilisation de l'ipilimumab à des doses de 3 mg/kg, de 10 mg/kg et de l'association ipilimumab 1–3mg / kg et nivolumab 1–3mg / kg, les taux d'incidence de l'hypophysite sont désormais respectivement de 1%, 16% et 8%. (50)

L'hypophysite induite par immunothérapie est plus fréquente chez les patients traités par des anticorps anti-CTLA4 que par des anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1. Le diagnostic de l'hypophysite se fait généralement en identifiant une insuffisance hormonale antéhypophysaire associée à une glande hypophysaire de volume normal ou augmenté détectée à l'IRM. Les patients atteints d'hypophysite présentent généralement des symptômes non spécifiques tels que des maux de tête, de la fatigue ou une faiblesse.

Les déficits thyroïdiques et corticotropes sont les plus courants. De faibles taux sanguins simultanés de TSH, d'hormone adrénocorticotrope et/ou d'hormone folliculo-stimulante/hormone lutéinisante permettent le diagnostic de l'hypophysite.

Une fois le diagnostic confirmé, il est impératif d'interrompre le traitement par ICI en cas d'hypophysite de grade 2 ou supérieur, tout en instaurant immédiatement un traitement hormonal substitutif. Les déficits thyroïdiques et gonadotropes sont généralement réversibles, contrairement aux déficits corticotropes. Il est donc essentiel de mettre en place la supplémentation corticotrope et thyroïdique dès le diagnostic de l'hypophysite, tandis que la supplémentation androgénique peut être discutée au cas par cas. En cas de céphalées intenses, d'hyponatrémie sévère, de troubles visuels et d'autres problèmes neurologiques persistants, l'administration de fortes doses de stéroïdes peut s'avérer nécessaire. Finalement, l'éducation des patients, la détection précoce des hypophysites par la réalisation d'un bilan hormonal complet (hormone adrénocorticotrope, cortisolémie à 8 heures, TSH et T4L) avant chaque ou tous les deux cycles d'immunothérapie, ainsi qu'un traitement adapté mis en place rapidement, sont des éléments essentiels dans la prise en charge des hypophysites induites par immunothérapie. (64)

### ***Diabète sucré de type 1***

Le diabète de novo provoqué par le traitement par les ICI est rare, avec une incidence inférieure à 1%. On observe toutefois que le diabète sucré semble être plus fréquent lors du blocage de PD-1 et PD-L1, ou avec l'immunothérapie combinée, par rapport à l'utilisation d'ipilimumab. La voie PD-1 semble jouer un rôle dans le diabète auto-immun, car le blocage de l'axe PD-1/PD-L1 peut déclencher le développement du diabète de type 1 médié par des lymphocytes T CD8 spécifiques, comme observé dans des modèles murins. (65)

Il est donc recommandé de surveiller régulièrement la glycémie chez les patients traités par ICI afin de détecter toute apparition de diabète, de type 1 ou de type 2. La principale complication chez ces patients atteints reste le risque d'acidocétose, un événement rare mais potentiellement fatal. La résolution de cet irAE ne repose pas sur l'utilisation de corticostéroïdes, ces derniers semblant avoir un impact négatif sur le contrôle du diabète chez ces patients. Le traitement de choix reste donc l'utilisation de l'insulinothérapie. Une fois qu'un patient a été stabilisé avec un traitement substitutif à base d'insuline, il peut être envisagé de reprendre le traitement par ICI.

#### **1.1.5. Effets indésirables hépatiques**

Le foie est un organe fréquemment touché par les immunothérapies, en particulier lorsque les inhibiteurs de CTLA-4 et PD-1 sont utilisés en combinaison. Les taux de toxicité de grade 3 ou 4 sont inférieurs à 3% pour les monothérapies et entre 6 et 19% pour les combinaisons. (58) Ces complications peuvent se développer silencieusement sans causer de douleur ou d'inconfort perceptible pour le patient, ce qui rend difficile leur détection précoce. Par conséquent, un suivi régulier de l'état du foie à l'aide d'analyses sanguines est nécessaire pour identifier toute anomalie et prévenir le développement d'une hépatite auto-immune. En effet, les immunothérapies sont associées à un risque significativement accru d'élévations de tous grades des enzymes hépatiques ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanines aminotransférases). Comme dit précédemment, ces élévations si elles restent mineures peuvent ne causer aucun symptôme. (66) Les cas les plus avancés pourront présenter une fièvre, une fatigue ou un ictère (coloration jaunâtre de la peau, du blanc des yeux et des muqueuses).

Les patients présentant une atteinte hépatique pendant le traitement par immunothérapie doivent être suivis rapidement pour déterminer la cause de la lésion et mettre en place des mesures appropriées. Les stratégies de gestion du risque d'hépatite auto-immune comprennent la réalisation de tests hépatiques avant l'instauration du traitement avec une surveillance régulière pendant et après le traitement ICI ainsi que l'éducation des patients.

En utilisant les critères de terminologie communs pour les événements indésirables établis par le programme d'évaluation de la thérapie contre le cancer de l'INCa, de nombreux essais cliniques ont classé la gravité de l'hépatotoxicité en fonction des taux des indicateurs biochimiques du foie, comprenant notamment ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, gamma-

glutamyl transpeptidase et bilirubine. (58) Ces enzymes hépatiques doivent être dosées avant chaque dose d'ICI, après l'arrêt du traitement et selon les manifestations cliniques. Une biopsie hépatique montrant une infiltration de cellules immunitaires dans le foie peut aider au diagnostic de l'hépatotoxicité liée aux immunothérapies, mais elle n'est pas pratiquée de manière systématique. (67)

|                        | EFFETS INDÉSIRABLES HÉPATIQUES                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                           |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Degré                  | 1                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4                                                                         |
| Marqueurs biochimiques | ASAT et/ou ALAT > à maximum 3 fois la LSN (limite supérieure de la norme) et/ou bilirubine totale > à maximum 1,5 fois la LSN                                                                                                                        | ASAT et/ou ALAT > 3 à 5 fois la LSN et/ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN                                                                                                                                                                                          | ASAT et/ou ALAT > 5 à 20 fois la LSN et/ou bilirubine totale > 3 à 10 fois la LSN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ASAT et/ou ALAT > 20 fois la LSN et/ou bilirubine totale > 10 fois la LSN |
| Prise en charge        | <ul style="list-style-type: none"><li>- Continuer le traitement par ICI si le patient est asymptomatique</li><li>- Eloigner toute autre cause d'hépatotoxicité (médicaments hépatotoxiques, alcool, étiologies virales ou auto-immunes...)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Suspendre l'ICI</li><li>- Eloigner toute autre cause d'hépatotoxicité</li><li>- Instaurer un traitement par corticostéroïdes (minimum 0,5-1,0 mg/j d'équivalent prednisone)</li><li>- Surveiller les modifications de la</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Arrêt définitif de l'ICI</li><li>- Consultation chez un hépatologue pour des examens plus approfondis</li><li>- Instaurer un traitement par corticostéroïdes IV (1-2 mg/kg/j d'équivalent prednisone)</li></ul> <p>Le mycophénolate a été utilisé dans certains essais cliniques pour traiter des patients atteints d'hépatite sévère persistante malgré des</p> |                                                                           |

|  |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | - Analyse sanguine de la fonction hépatique 1 à 2 fois par semaine jusqu'à amélioration<br>- Imagerie abdominale : échographie et imagerie hépatique si besoin | fonction hépatique tous les 3 jours<br>- Imagerie abdominale si besoin<br>- Reprendre l'ICI si la toxicité hépatique revient au grade 1 | corticostéroïdes à forte dose.<br>Le tacrolimus peut être utilisé pour les patients réfractaires au mycophénolate.<br>- Analyse de la fonction hépatique 1 à 2 fois par semaine jusqu'à résolution |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Tableau 7 : PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES*

## **1.2. Gestion du traitement stéroïdien**

L'utilisation des corticoïdes par voie systémique est fréquente dans la gestion des symptômes liés à l'histoire naturelle du cancer (douleur, compression médullaire, œdème cérébral) ou dans la gestion des toxicités liées aux ICI. Mais l'utilisation des corticostéroïdes avant le début d'une immunothérapie ou pendant le traitement par ICI suscite un débat important en raison des préoccupations quant à une possible réduction de l'efficacité du traitement.

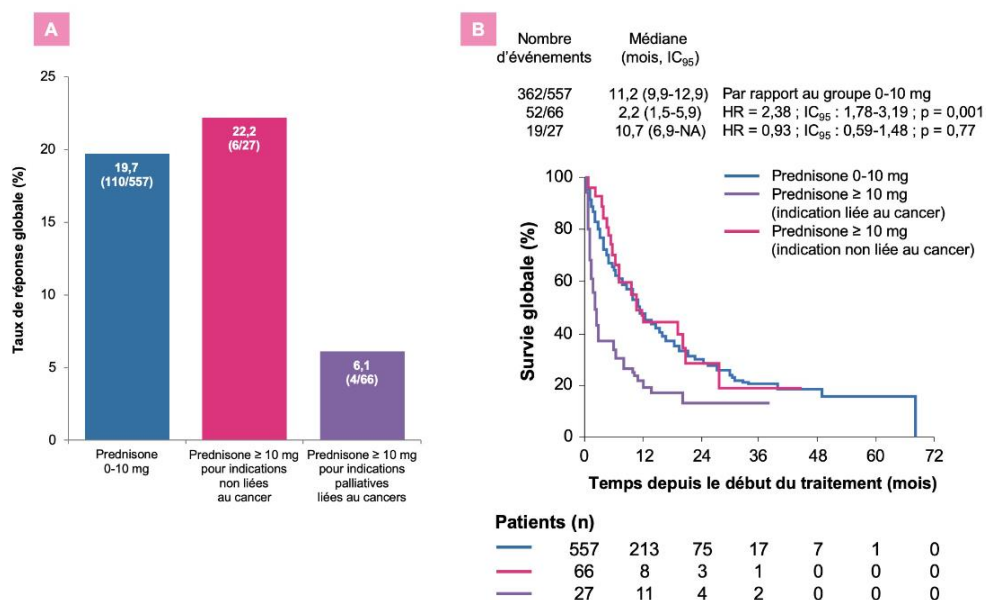
### **1.2.1. Impact de l'utilisation des corticoïdes à l'initiation d'un traitement par ICI**

Dans une étude, les auteurs ont évalué l'impact de l'administration de corticoïdes dans une cohorte de 650 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules traités avec des inhibiteurs de la voie PD-1, en tenant compte à la fois des doses et des raisons de la prescription de prednisone. (68) Cette étude compare les résultats cliniques chez 3 groupes de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (Figure 22) :

- patients qui prenaient  $\geq 10$  mg de prednisone au début de l'immunothérapie pour lutter contre des symptômes liés au cancer ;
- patients qui prenaient  $\geq 10$  mg de prednisone pour des indications non liées au cancer (par exemple, traitement d'une maladie auto-immune ou d'une poussée de maladie pulmonaire obstructive chronique, prophylaxie des réactions d'hypersensibilité ou gestion de la douleur non cancéreuse) ;

- patients dont la dose de prednisone était < 10 mg.

Les résultats ont montré que les patients traités avec  $\geq 10$  mg de prednisone pour des raisons liées au cancer avaient un risque de décès plus élevé par rapport à ceux qui avaient reçu la même dose de prednisone pour des raisons non liées au cancer, ainsi qu'à ceux qui avaient reçu des doses entre 0 et 10 mg. Cependant, aucune différence significative n'a été enregistrée en termes de réponse au traitement et de survie entre les patients ayant reçu  $\geq 10$  mg de prednisone pour des raisons non liées au cancer et ceux ayant reçu des doses entre 0 et 10 mg. Ces données suggèrent que les corticostéroïdes ne devraient pas nécessairement être diminués ou interrompus avant le début de l'immunothérapie. (69) Les résultats moins favorables observés chez les patients ayant reçu des corticostéroïdes pour gérer les symptômes liés au cancer pourraient simplement être associés à un pronostic défavorable, à cause par exemple de métastases cérébrales ou un mauvais indice de performance, plutôt que d'induire une diminution cliniquement significative de la réponse aux ICI.



**Figure 22 : RÉSULTATS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE GROUPE DE PATIENT TRAITÉS AVEC  $\geq 10$ MG DE PREDNISONE PAR RAPPORT AU GROUPE DE PATIENT RECEVANT MOINS DE 10MG DE PREDNISONE SELON (A) LE TAUX DE RÉPONSE GLOBALE, (B) LA SURVIE GLOBALE (issue de (69))**

Une étude rétrospective a été menée sur 640 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules traités avec des anticorps anti-PD-1 tels que le pembrolizumab ou le nivolumab, ou des anticorps anti-PD-L1 tels que l'atezolizumab ou le durvalumab (70). Parmi ces patients, 14% avaient reçu une dose quotidienne d'équivalent prednisone d'au moins 10

mg au moment de l'initiation de l'immunothérapie, principalement pour soulager des symptômes tels que la dyspnée (33%), l'asthénie (21%) ou des métastases cérébrales (19%). Dans cette série, l'utilisation de corticoïdes était significativement liée à une diminution du taux de réponse de l'immunothérapie utilisée et à une réduction de la survie sans progression. En ce qui concerne la survie globale, elle était en moyenne de 5,4 mois chez les patients ayant reçu des corticoïdes, comparée à 12,1 mois chez ceux qui n'en avaient pas reçu. L'analyse multivariée a été utilisée pour examiner l'impact de plusieurs facteurs pouvant influencer les résultats de cette étude, notamment le tabagisme, l'état de santé général des patients (*performance status\**), et la présence de métastases cérébrales. Les résultats de cette analyse ont confirmé que l'utilisation de corticoïdes avant l'initiation du traitement par immunothérapie était associée de manière significative à des résultats moins favorables, tels qu'une réduction du taux de réponse au traitement et une survie plus courte, indépendamment de l'influence d'autres facteurs. Toutefois, cette étude rétrospective présente deux limitations majeures. Tout d'abord, il y avait un nombre plus élevé de patients présentant des métastases cérébrales et un *performance status* supérieur ou égal à deux parmi ceux recevant des corticoïdes. Ces comorbidités importantes pourraient expliquer en partie l'inefficacité de l'immunothérapie, bien que l'association entre l'utilisation de corticoïdes et un moins bon pronostic ait été confirmée dans l'analyse multivariée. De plus, l'étude n'a pas analysé la survie en fonction de l'indication spécifique des corticoïdes (traitement des symptômes de la maladie ou pour des indications non liées au cancer).

*\*Le performance status est une évaluation clinique de l'état général d'un patient, utilisée principalement en oncologie pour évaluer la capacité d'un patient à effectuer des activités de la vie quotidienne et à tolérer un traitement médical. Le performance status est généralement évalué sur une échelle attribuant un score numérique allant de 0 (état de santé très détérioré) à 100 (état de santé normal).*

### **1.2.2. Impact de l'utilisation des corticoïdes pour le traitement des irAEs sur l'efficacité des ICI**

L'utilisation des corticoïdes par voie systémique est souvent nécessaire dans la gestion des irAE. Une étude (71) a été menée sur l'apparition et la résolution d'EI gastro-intestinaux de tout grade chez des patients traités par nivolumab et ipilimumab utilisés en monothérapie et en association pour le traitement du mélanome métastatique. Pour gérer les EI de grade 3 ou

4, des corticostéroïdes ont été utilisés chez 91% des patients du groupe « nivolumab + ipilimumab » et 100% des patients du groupe « ipilimumab seul », et l'infliximab a été utilisé chez 31% des patients du groupe « nivolumab + ipilimumab » et 34% des patients du groupe « ipilimumab seul ». Dans le groupe « nivolumab + ipilimumab », le taux de résolution des EI gastro-intestinaux sélectionnés de grade 3/4 était de 97% et 95% avec un délai médian de résolution de 3,0 et 3,9 semaines chez les patients traités respectivement par corticostéroïdes et corticostéroïdes + infliximab. Dans le groupe « ipilimumab seul », le taux de résolution des EI gastro-intestinaux sélectionnés de grade 3/4 était de 92% et 79% avec un délai médian de résolution de 2,4 et 7,8 semaines chez les patients traités respectivement par corticostéroïdes et corticostéroïdes + infliximab. La très grande majorité de ces EI ont donc été suffisamment contrôlés par l'utilisation d'immunomodulateurs et les taux de réponse objective étaient inchangés malgré l'utilisation d'immunosuppresseurs.

L'impact de l'utilisation des corticoïdes sur l'efficacité des ICI a été mesurée dans une étude rétrospective portant sur 298 patients traités avec ipilimumab pour le mélanome métastatique (55). Parmi ces patients, 31% ont développé des EI liés à l'immunothérapie de grade 2 ou supérieur et 19% ont nécessité un arrêt du traitement. 35% des patients ont nécessité une corticothérapie, principalement en raison de colites, d'hépatites et de réactions cutanées auto-immunes, et 10% ont nécessité un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale ou de temps jusqu'à l'échec du traitement entre les patients ayant reçu des corticoïdes et ceux n'en ayant pas reçu. L'ensemble de ces études est donc en faveur d'une absence d'effet délétère de l'utilisation de corticoïdes chez les patients en cours de traitement par ICI.

En conclusion, les données actuelles de la littérature suggèrent que l'administration de corticothérapie au début de l'immunothérapie peut avoir un effet délétère sur l'efficacité du traitement. Cependant, il est important de noter qu'il existe un biais d'interprétation dans ces études, compte tenu du fait que les corticoïdes sont souvent prescrits pour traiter les symptômes du cancer. Cette prescription peut être liée à un cancer de stade plus avancé ou plus agressif, ce qui rend le pronostic moins favorable pour ces patients. En revanche, les données sont plus rassurantes lorsque les corticoïdes sont administrés pendant le traitement par ICI pour gérer les irAE ou pour des raisons non liées au cancer. Leur utilisation ne semble pas entraîner une diminution de l'efficacité des immunothérapies. Cependant, les différentes

recommandations actuelles préconisent tout de même une utilisation des corticoïdes sur la plus courte durée possible avec un arrêt progressif sur une période d'au moins un mois pour éviter une récurrence ou une aggravation de l'effet envisagé. (72)

### **1.3. Défis communs pour la gestion des EI**

La prise en charge des EI associés aux immunothérapies représente un défi complexe pour tous les professionnels de santé pour diverses raisons. Les études cliniques ont démontré que les immunothérapies ont une fréquence plus faible d'EI par rapport aux chimiothérapies, mais certains d'entre eux peuvent avoir des conséquences plus graves au long court. Comme ces traitements sont encore relativement récents, leurs EI sont parfois mal connus tant en termes de nature (réaction auto-immune pouvant toucher tous les organes), que d'intensité ou encore dans leur schéma d'occurrence (certains effets sont immédiats tandis que d'autres peuvent se produire plusieurs semaines après l'arrêt du traitement). Cette prise en charge des EI peut être optimisée à condition que les patients et leur entourage soient informés des EI potentiels et formés pour reconnaître les premiers symptômes et que le personnel soignant soit formé sur le parcours de gestion des EI.

Les premiers symptômes des EI liés aux immunothérapies étant souvent non spécifiques, comme la fatigue et la dyspnée, leur reconnaissance peut s'avérer difficile, retardant ainsi le diagnostic et la prise en charge de ces irAE. En outre, ces EI peuvent être difficiles à distinguer chez les patients traités par immunothérapie en association avec d'autres thérapies anticancéreuses, en particulier les chimiothérapies. Une autre difficulté dans la gestion des EI liés à l'immunothérapie réside dans l'apparition d'EI retardés parfois plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ainsi, certains EI d'apparition tardive peuvent ne pas être reconnus comme tels, en particulier lorsque les patients sont passés à des thérapies alternatives ultérieures. Cette situation découle souvent de l'attention portée par les professionnels de santé aux schémas thérapeutiques en cours, les rendant moins enclins à considérer la possibilité d'EI retardés. De plus, une période de suivi insuffisante des patients participant aux essais cliniques peut entraîner une sous-déclaration de ces EI tardifs, augmentant ainsi le risque pour les professionnels de santé de ne pas considérer ces symptômes. (43)

De plus, l'accès difficile aux soins pour les patients traités par immunothérapie, notamment dans les zones rurales, peut retarder la visite chez le spécialiste et donc interférer avec la détection précoce des EI, mais également avec le suivi des patients. De même, la grande

majorité des oncologues n'interviennent qu'en présence de symptômes modérés à sévères. La pharmacie peut donc se révéler comme un espace de santé de proximité, accessible et capable de répondre aux besoins des patients présentant des symptômes légers à modérés. Ainsi, bien qu'actuellement, le parcours de soins des patients atteints de cancer soit essentiellement centré sur l'hôpital, avec l'augmentation de la prévalence des ICI, et le manque de personnels hospitaliers actuel, ce modèle hospitalier évolue de plus en plus pour intégrer une prise en charge et un suivi des patients en ville.

Concernant le traitement des EI modérés à sévères, les stéroïdes sont utilisés en première ligne. Les EI réfractaires aux stéroïdes peuvent être traités avec d'autres immunosuppresseurs tels que l'infliximab, le mycophénolate, les inhibiteurs de la calcineurine et la plasmaphérèse. Bien qu'un certain nombre d'études rétrospectives ont montré que les immunosuppresseurs administrés dans le cadre des EI liés aux ICI ne semblent pas compromettre les résultats de l'immunothérapie, il est toujours prudent de minimiser l'immunosuppression systémique afin de limiter aux maximum un éventuel impact sur la réponse aux thérapies ICI. C'est pourquoi une surveillance rigoureuse peut permettre une reconnaissance précoce des symptômes et l'utilisation d'un traitement plus localisé, comme l'administration de stéroïdes topiques, ou d'autres soins de support, épargnant potentiellement le besoin d'une immunosuppression systémique. L'utilisation d'immunosuppression avec un spectre d'activité plus étroit peut également permettre de réduire le degré d'immunosuppression systémique. Par exemple, le vedolizumab, un anti-intégrine qui empêche le déplacement des lymphocytes vers le tractus gastro-intestinal, peut offrir une immunosuppression ciblée localisée dans l'intestin. (73)

Tous ces éléments mettent en lumière la complexité de la gestion des irAE, tant pour le personnel hospitalier que pour les professionnels de santé en ville. C'est pourquoi il est essentiel de mettre en place toutes les mesures possibles pour améliorer cette prise en charge. Parmi ces mesures, l'approche pluridisciplinaire semble indispensable pour garantir un suivi optimal des patients sous traitement par immunothérapie. Les pharmaciens d'officine jouent un rôle central en offrant des réponses rapides aux patients, en soulageant les EI légers et en réduisant le délai de prise en charge des EI modérés à graves.

## **2     Présentation du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous immunothérapie**

L'immunothérapie, en révolutionnant la lutte contre le cancer, a ouvert de nouvelles voies thérapeutiques, mais elle requiert un accompagnement précis et soutenu pour garantir son efficacité maximale. Dans un système de santé où les médecins sont de moins en moins disponibles, la présence continue du pharmacien d'officine offre une continuité de soins essentielle. C'est un professionnel de santé facilement accessible (sans rendez-vous), fréquemment rencontré (à chaque renouvellement d'ordonnance) et généralement à proximité du domicile. De plus, en collaborant avec d'autres professionnels de la santé, le pharmacien assure une prise en charge pluridisciplinaire en intégrant non seulement les aspects médicaux mais également les besoins émotionnels des patients. Le pharmacien d'officine se positionne ainsi comme un maillon clé de l'équipe soignante pour garantir une prise en charge globale et complète du patient traité par immunothérapie anticancéreuse, contribuant ainsi à minimiser les complications et à améliorer la qualité de vie des patients

Cette partie de la thèse explore en détail le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous immunothérapie mettant en lumière sa capacité à améliorer significativement l'expérience des patients dans leur parcours thérapeutique.

### **2.1.     Education des patients**

Selon la définition du rapport OMS-Europe publié en 1996, l'éducation thérapeutique du patient « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. [...] Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » (74)

Dans le domaine de la cancérologie, où la détection précoce des symptômes est liée à une meilleure survie des patients atteints de cancer, l'éducation du patient trouve naturellement sa place, en particulier dans le parcours de soins des patients traités par immunothérapie à cause de la complexité du profil d'innocuité des molécules. Les sociétés savantes du monde entier, réunies au sein du *World Immunotherapy Council*, encouragent la formation et

l'information des patients sur les enjeux de l'immunothérapie, soulignant ainsi son rôle essentiel dans la prise en charge. En France, la Société Française d'Immuno-Thérapie du Cancer (FITC), fondée en 2019, accorde une attention particulière au développement de l'éducation des patients et de leurs proches (75). Le site internet de la FITC met à disposition une documentation gratuite pour former et informer les patients sur les grands mécanismes de l'immunologie, les traitements d'immunothérapie et la gestion de leurs EI.

L'éducation des patients joue donc un rôle central dans la gestion de la toxicité des immunothérapies. Étant donné que les spécialistes ne consultent les patients traités par ICI que toutes les 2 à 4 semaines, la sensibilisation et la reconnaissance des symptômes liés à leur traitement sont essentielles au maintien de la sécurité des patients. Même si les EI de grades légers à modérés ne représentent pas une urgence vitale pour le patient, son quotidien n'en est pas moins altéré. De plus certaines toxicités non traitées pendant des jours ou des semaines, en particulier la diarrhée, l'essoufflement ou les manifestations endocriniennes peuvent avoir des conséquences graves, voire mortelles (respectivement colite, pneumopathie ou myocardite, acidocétose diabétique et insuffisance surrénalienne). (76) C'est pourquoi, les patients doivent être formés à la reconnaissance des EI de leurs traitements afin qu'ils puissent détecter le plus précocement possible toute toxicité.

Un rôle crucial des professionnels de santé est donc d'éduquer les patients et leurs aidants en leur fournissant les informations nécessaires pour identifier rapidement les EI potentiellement graves, assurant ainsi une détection et une notification précoces pour permettre une intervention rapide par le médecin oncologue. A l'initiation du traitement par immunothérapie, en plus des recommandations fournies par l'oncologue, les pharmaciens peuvent discuter de plusieurs points clés avec les patients. Les patients doivent savoir que les thérapies ICI ont un profil d'EI différent de celui des autres traitements anticancéreux qu'ils auraient pu recevoir précédemment. Il est essentiel d'insister auprès des patients sur la nécessité de prêter attention aux symptômes des EI potentiels et de les signaler immédiatement. Les pharmaciens d'officine peuvent également rassurer les patients sur le fait que, s'ils sont pris en charge rapidement et correctement, les irAE disparaissent généralement et que le traitement par ICI pourra être poursuivi. Il est recommandé de fournir au patient une carte portefeuille (Figure 23), un petit document de la taille d'une carte de crédit, contenant des informations essentielles sur la thérapie en cours ainsi que des mémos

sur les EI à reconnaître précocement (77). Cette carte permet d'informer les autres professionnels de santé de manière rapide et efficace lors de consultations ou en cas d'urgence. Il faut donc recommander aux patients d'avoir leur carte portefeuille toujours sur eux, même après l'arrêt du traitement.

Figure 23 : CARTE PORTEFEUILLE REALISEE PAR LA FITC (issue de (77))

Cependant les patients et les soignants ont signalé des difficultés à obtenir des informations sur l'immunothérapie et ont identifié les informations sur la gestion des EI comme leur besoin éducatif le plus important. Dans une étude menée par la *Cancer Support Community* auprès de patients, soignants et professionnels de la santé dans neuf centres d'oncologie, les défis liés à l'immunothérapie anticancéreuse ont été examinés (78). Les résultats mettent en évidence le besoin prioritaire d'éducation sur la gestion des EI du traitement, identifié par 55% des patients et 85% des soignants. Bien que seulement un tiers des patients et des soignants aient jugé important de comprendre la science de l'immunothérapie, 46% des professionnels de santé ont souligné l'importance d'une éducation approfondie à ce sujet. Les résultats de cette étude nous montrent que les patients et les professionnels de santé sont soucieux de se former, notamment sur la gestion des EI liés à l'immunothérapie, d'où la nécessité pour les sociétés savantes de développer des ressources éducatives sur ce sujet.

Fournir des informations précises aux patients avant le début de leur traitement pourrait leur permettre de mieux anticiper l'apparition de certains EI. Cependant, impliquer les patients dans leurs soins représente un défi, car l'accès aux informations dépend des préférences du patient, de ses besoins émotionnels et de son environnement. De plus, bien que signaler les symptômes précocement ait été associé à de meilleurs résultats du traitement, les patients peuvent être réticents à le faire par crainte d'interrompre leur traitement anticancéreux. Actuellement, bien que les outils pour sensibiliser les soignants et les patients à l'éducation

thérapeutique se multiplient, il n'existe pas de protocole standard pour fournir une éducation adaptée aux besoins individuels de chaque patient. (79)

## **2.2. Suivi des patients**

Pour assurer un diagnostic précoce et une gestion efficace des irAE, il est impératif que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé tout au long de traitement et après l'arrêt de ce dernier. Le pharmacien d'officine représente un professionnel de santé de proximité qui peut permettre un suivi global et régulier et réorienter en cas de besoin plus spécifiques.

L'immunothérapie en traitement adjuvant, c'est-à-dire administrée avant la chirurgie, est une approche prometteuse et de plus en plus utilisée dans le traitement du cancer, comme c'est déjà le cas pour le pembrolizumab dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (80). Bien que cette méthode puisse entraîner la guérison du patient, avec parfois seulement un besoin d'immunothérapie d'entretien, les risques d'EI à long terme demeurent non négligeables en raison de la rémanence des immunothérapies. De plus, face à la surcharge des hôpitaux, les patients sont de plus en plus dirigés vers un suivi à domicile, avec des options telles que l'hospitalisation à domicile (HAD) et le développement futur d'immunothérapies administrées par voie sous-cutanée. Ces deux facteurs orientent donc de plus en plus les patients vers des soins en ambulatoire. Les patients ne se rendent plus ou peu à l'hôpital après leur traitement initial par immunothérapie et la surveillance repose donc principalement sur le milieu communautaire.

En tant que professionnels de santé de proximité, les pharmaciens jouent un rôle central dans le suivi du patient. Ils informent par exemple les patients sur la nécessité de réaliser des bilans biologiques réguliers afin de détecter tout EI sur le plan biochimique. Sur le plan clinique, en posant des questions spécifiques lors des évaluations de tolérance au traitement, le pharmacien peut évaluer l'impact des symptômes sur la qualité de vie du patient. La prise en charge de ces EI nécessite un suivi pluridisciplinaire, pour que toute suspicion d'EI potentiellement graves puisse être rapportée à l'oncologue, par le biais du patient, du pharmacien d'officine, des infirmiers ou des médecins généralistes. Comme le montre cette étude réalisée sur 143 patients (81), une formation approfondie sur les irAE, un suivi proactif et une gestion de ces effets par les pharmaciens entraînent des interventions cliniquement significatives qui sont associées à une réduction de la probabilité d'arrêt du traitement en

raison d'un ou plusieurs irAE. Pour aider les pharmaciens dans cette mission, des listes de contrôle global des symptômes des irAE permettent une vision générale de la tolérance des ICI (82), et des listes de contrôle spécifiques à chaque agent, accessibles sur les sites Web des fabricants de médicaments, facilitent une évaluation précise des symptômes et une intervention précoce lorsque cela est nécessaire.

Enfin, les milieux hospitaliers font régulièrement remplir des questionnaires de qualité de vie aux patients, ce qui est primordial pour le suivi et l'amélioration des conditions de traitements de ces derniers. Mais leur utilisation est limitée dans les hôpitaux, souvent en raison de contraintes de ressources ou de temps. Les pharmaciens d'officine pourraient alors être impliqués dans la collecte de ces informations, car ils peuvent être mieux placés pour interagir avec les patients dans leur environnement quotidien, contrairement à une visite à l'hôpital. En impliquant les pharmacies de ville, cette collecte des données sur la qualité de vie des patients pourrait être améliorée, ce qui permettrait de fournir des informations précieuses pour leur prise en charge médicale.

Lors de la réunion HOPA 2018, des chercheurs de l'Université du Wisconsin ont décrit comment ils ont développé et mis en œuvre un programme visant à accroître la reconnaissance précoce et la gestion des irAE. Le programme utilise les rencontres pharmacien-patient pour améliorer l'éducation des patients et le suivi. Lors du premier rendez-vous, les pharmaciens informent les patients sur les signes et symptômes des irAE et sur le moment opportun pour consulter un médecin. Les rencontres ultérieures, réalisées principalement par téléphone, impliquent une évaluation des toxicités et une formation continue. Dans les données présentées sur 23 patients inscrits au programme, les pharmaciens ont effectué 15 interventions. Dans 4 cas, le pharmacien a redirigé vers un spécialiste, dans 5 cas, le pharmacien a fait une recommandation concernant un médicament de soutien et dans 6 cas, il a recommandé un changement non pharmacologique (83). Ces données renforcent le fait que l'éducation des patients doit être un processus continu, et que les pharmaciens doivent évaluer et améliorer ses propres connaissances et celles des patients concernant la reconnaissance des symptômes des irAE. Des documents sont nécessaires à cette surveillance continue, comme un journal tenu par le patient, ou encore des formulaires ou des questionnaires d'auto-évaluation qui peuvent aider le patient à identifier, suivre et signaler tout EI.

### 2.3. Gestion des EI à l'officine et soins de support

Comparativement aux thérapies cytotoxiques dont les complications sont globalement comprises par les professionnels de santé, les ICI, en pleine émergence, révèlent des EI liés au système immunitaire qui ne sont pas autant connus. La gestion de ces EI peut s'avérer complexe, car ils varient en fréquence et en gravité d'un patient à l'autre, dépendent de l'agent spécifique et peuvent survenir à n'importe quel moment, même après l'arrêt du traitement. L'importance d'une compréhension et de l'éducation des professionnels de santé est donc primordiale.

Les preuves croissantes de toxicités liées au système immunitaire incitent les chercheurs à encourager les professionnels de la santé à surveiller de près les patients utilisant des ICI afin de mieux comprendre les profils d'innocuité de ces médicaments. Compte tenu de l'accessibilité et de la disponibilité des pharmaciens d'officine, ils sont bien positionnés pour aider aux initiatives d'optimisation de la thérapie. Avec des connaissances dans l'interprétation de la biochimie et une surveillance clinique régulière des patients, les pharmaciens pourraient aider à identifier et à diminuer le temps de prise en charge des irAE. Cependant, le manque de sensibilisation, les directives cliniques limitées pour les pharmaciens et le manque d'accès aux données biologiques, constituent un obstacle important dans leur prise en charge des patients sous immunothérapies. A leur échelle, les pharmaciens peuvent intervenir dès l'apparition d'EI de grade 0 à 1 en proposant des solutions pharmacologiques ou non pharmacologiques telles qu'un rappel sur les règles hygiéno-diététiques. Souvent, une simple adaptation des habitudes de vie peut résoudre les EI de bas grade. Voici certaines mesures applicables par le pharmacien d'officine pour lutter contre les irAE tout en assurant la sécurité et le bien-être du patient.

- **Conseils et éducation** : Comme vu précédemment, le pharmacien peut fournir des informations détaillées sur les EI attendus de l'immunothérapie, ainsi que des conseils sur la manière de les gérer à la maison. Il peut également rappeler au patient l'importance d'un suivi clinique et biologique régulier.
- **Soulager la douleur** : Des analgésiques en vente libre de palier I peuvent être conseillés au patient pour les douleurs légères. Le palier I comprend le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène. L'aspirine n'est pas recommandée car elle a des effets sur la coagulation du sang, qui sont gênants pour

les traitements du cancer. Certains de ces médicaments ont un double effet. Ils agissent contre la douleur et font aussi baisser la fièvre (antipyrétiques) tout en agissant sur les symptômes de l'inflammation. Ils doivent donc être utilisés avec prudence et le risque de masquer une fièvre, synonyme d'une possible infection sous-jacente, doit être rappelé au patient. Le paracétamol doit être privilégié en cas de douleur de faible intensité. En règle générale, l'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens n'est pas recommandée sans l'avis de l'oncologue.

- **Gestion des troubles gastro-intestinaux** : En cas de diarrhée ou de vomissements légers, le pharmacien peut recommander des solutions de réhydratation orale pour prévenir la déshydratation. Comme vu précédemment, il peut proposer des antidiarrhéiques tels que l'opéramide seulement en cas d'absence de syndrome infectieux, ou des pansements gastro-intestinaux comme le SMECTA®. Des antispasmodiques (phloroglucinol) pour soulager les troubles gastro-intestinaux, ainsi que des probiotiques adaptés pour rééquilibrer la flore digestive peuvent également soulager les symptômes chez le patient.
- **Gestion des réactions cutanées** : En cas de réactions cutanées, le pharmacien peut recommander des crèmes apaisantes et des lotions pour soulager les démangeaisons et l'irritation, en fonction de la gêne. Il peut également accompagner son conseil de recommandations générales comme limiter l'exposition au soleil et utiliser une protection solaire SPF50, utiliser un savon doux, un maquillage médical, protéger sa peau en cas d'agression avec des produits corrosifs, *etc.*
- **Coordination avec l'équipe médicale** : La gestion des EI chez les patients est optimisée avec une prise en charge pluridisciplinaire. Ainsi, le pharmacien doit travailler en étroite collaboration avec l'équipe médicale du patient pour signaler tout changement notable dans l'état du patient et réorienter ce dernier en cas d'EI évoluant négativement. De plus, il doit être en mesure de conseiller le patient sur diverses ressources de soutien médical en fonction des besoins du patient, comme des nutritionnistes, des associations pour patients, des praticiens de la sophrologie, des services de soutien psychologique et des structures proposant des activités physiques adaptées. Cette coordination proactive assure une prise en charge complète du patient, favorisant ainsi un traitement complet et optimal.

Cette approche centrée sur le confort du patient contribue non seulement à atténuer les EI précoces, mais elle favorise également une meilleure observance du traitement anticancéreux, car les patients sont plus enclins à poursuivre leur thérapie lorsque leur qualité de vie est moins altérée. En outre, les pharmaciens doivent tout de même garder à l'esprit les symptômes des grades supérieurs pour réorienter les patients vers un spécialiste qualifié en cas de besoin. Cette réactivité favorise une prise en charge précoce, augmentant ainsi les chances de résolution des EI, tout en minimisant l'impact négatif sur la santé globale du patient.

Dans ce processus de gestion des EI à l'officine, le pharmacien d'officine ne se limite pas à proposer des soins de support, mais il intervient également dans la gestion du traitement prescrit par l'oncologue en cas d'EI de grade supérieur. En effet, lorsqu'un patient se voit prescrire des immunosuppresseurs, notamment des corticostéroïdes, à la suite d'une consultation chez l'oncologue, le pharmacien doit assurer un suivi attentif du patient, mettant l'accent sur la bonne observance du traitement et soulignant l'importance d'une réduction progressive des doses de corticostéroïdes, même en cas de résolution totale des irAE. En effet, l'interruption brutale de la corticothérapie expose le patient au risque de survenue d'une défaillance surrénalienne aiguë.

Aux États-Unis, plusieurs études ont montré que la mise en place de programmes de gestion des irAE, dirigés par des pharmaciens, a conduit à des interventions plus précoces et à une amélioration des résultats. Dans certains centres aux États-Unis, des protocoles sont en cours de développement pour permettre aux pharmaciens de prescrire certains examens complémentaires, de superviser la réduction progressive des stéroïdes, de renouveler les prescriptions et d'initier des médicaments de soutien en collaboration étroite avec l'équipe d'oncologie (83). Avec l'augmentation du nombre de patients traités par les thérapies immuno-oncologiques actuelles et émergentes, le rôle des pharmaciens dans la gestion des irAE continuera d'évoluer pour répondre aux besoins croissants des patients.

## **2.4. Interactions médicamenteuses et automédication**

### **2.4.1. Etudes des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

Les interactions médicamenteuses peuvent être classées en deux catégories principales : les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Les interactions pharmacocinétiques se produisent au niveau de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'excrétion des médicaments. Puisqu'elles sont administrées par voie intraveineuse, les immunothérapies peuvent contourner certains aspects des interactions pharmacocinétiques car elles sont directement introduites dans le système circulatoire, évitant ainsi le processus de digestion et de métabolisation hépatique que l'on retrouve avec les médicaments administrés par voie orale. Selon les résumés des caractéristiques du produit, aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec le pembrolizumab, le durvalumab et l'ipilimumab. Mais les anticorps monoclonaux humains n'étant pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ou d'autres enzymes métabolisant les médicaments, l'inhibition ou l'induction de ces enzymes lors de la co-administration de médicaments ne devraient pas entraîner de modification des paramètres pharmacocinétiques.

Les interactions pharmacodynamiques se produisent au niveau des effets et des mécanismes d'action des médicaments. Dans le contexte des immunothérapies anticancéreuses, les interactions pharmacodynamiques peuvent impliquer des médicaments qui modulent le système immunitaire, tels que les immunosuppresseurs ou les corticostéroïdes. Selon les résumés des caractéristiques du produit des ICI, l'utilisation de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs systémiques avant le traitement par immunothérapie peut interférer avec son activité pharmacodynamique (*cf* 1.2.2). Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée lorsqu'ils étaient associés à différents médicaments de chimiothérapie. Le résumé des caractéristiques du produit de l'ipilimumab stipule que son utilisation concomitante avec des anticoagulants doit être surveillée étroitement en raison d'une addition des toxicités entraînant un risque d'hémorragie gastro-intestinale. (84)

D'autres études ont montré qu'il existait une relation complexe entre le microbiote, le système immunitaire et l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses. Le microbiote est

l'ensemble des micro-organismes, bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux, qui vivent dans l'organisme. En jouant sur l'acidité gastrique, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent modifier le microbiote intestinal, entraînant des infections entériques à *Clostridioides difficile*, la colonisation d'autres agents pathogènes, des déséquilibres microbiens, un état d'inflammation chronique et des conditions favorables à la croissance tumorale. Des altérations similaires sont observées avec l'utilisation d'antibiotiques qui perturbe la composition du microbiote (85). Une étude sur 635 patients a analysé l'influence de plusieurs co-médications sur l'efficacité des immunothérapies. Parmi celles-ci une baisse de la survie globale médiane a été observée avec la coadministration d'IPP (médiane de survie sans IPP : 26,5 mois ; sous IPP : 9 mois) et avec les antibiotiques (médiane de survie sans antibiotique : 23 mois ; avec antibiotiques : 8 mois) comme présenté dans la Figure 24 (86). De même, la survie sans progression médiane a été impactée négativement chez les patients recevant des IPP et des antibiotiques.

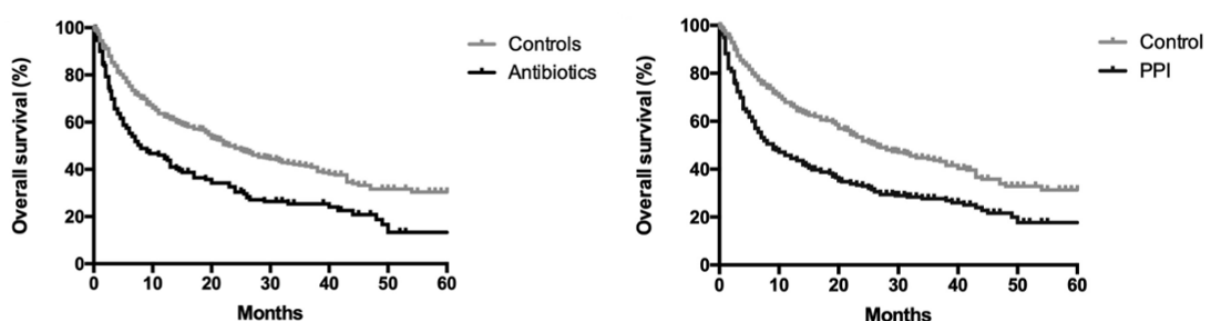


Figure 24 : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE SUR LA BASE DE LA CO-ADMINISTRATION INITIALE D'ANTIBIOTIQUES ET D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (issue de (86))

Cependant, il est important de considérer certains biais potentiels dans l'interprétation des études analysant l'impact de ces médicaments sur les immunothérapies. En effet, la coadministration d'antibiotiques peut être un indicateur de patients plus fragiles, présentant des infections annexes ou des comorbidités, ce qui peut influencer les résultats observés. De même, certains patients sous antibiotiques réguliers peuvent être porteurs de bactéries multirésistantes, ce qui affaiblit d'autant plus leur système immunitaire, altérant potentiellement l'efficacité des immunothérapies. En conclusion, l'impact du microbiote sur l'efficacité des immunothérapies semble être un domaine de recherche prometteur. Mais, des études plus approfondies, prenant en compte ces nuances, sont nécessaires pour mieux

comprendre les mécanismes sous-jacents et identifier des stratégies thérapeutiques optimales.

#### **2.4.2. Conduite à tenir en pratique**

Par rapport aux autres thérapies anticancéreuses, l'immunothérapie offre l'avantage notable de présenter moins d'interactions médicamenteuses. Cependant, il est impératif que les pharmaciens alertent toujours les patients sur l'utilisation de certains médicaments en vente libre, y compris les produits à base de plantes, et les sensibilisent au risque d'automédication. Il est essentiel d'insister auprès des patients sur l'importance de tenir informés les professionnels de santé et leur oncologue en cas de prise de médicaments qui pourraient compromettre l'efficacité de leur traitement par immunothérapie.

Les pharmaciens peuvent également évaluer les risques d'interactions médicamenteuses en examinant les prescriptions des patients et en informant le prescripteur s'ils identifient des médicaments qui pourraient interagir avec les immunothérapies. Par exemple, les IPP sont devenus rapidement les médicaments les plus couramment prescrits dans le monde pour le reflux gastro-œsophagien et les ulcères gastroduodénaux en raison de leur excellente tolérance et de leur profil de sécurité. Cependant, les IPP sont largement surprescrit et surconsommés par les patients. Une revue de 2012 aux Etats-Unis, portant sur sept études rétrospectives américaines et conduites chez des patients hospitalisés de médecine interne, a démontré que dans plus de 50 % des cas, la prise d'IPP était inappropriée (87). Deux facteurs peuvent expliquer cette utilisation croissante des IPP : une prescription inappropriée par les médecins et la disponibilité en vente libre de ces médicaments. Ainsi, le pharmacien peut évaluer au comptoir avec le patient si la prescription de ces IPP est indispensable et si le dosage est approprié pour le patient. Si cela n'est pas le cas, le pharmacien peut recommander au patient d'en discuter avec son médecin en vue de l'arrêt de l'utilisation de cet IPP ou de la diminution de la dose, en suivant les lignes directrices pour la deprescription proposées par l'Institut de recherche de Bruyère et ses collaborateurs, accessibles sur le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) (88,89). De plus, le pharmacien peut jouer un rôle en limitant l'automédication avec des IPP disponibles en vente direct et en suggérant des alternatives qui pourraient avoir moins d'impact sur l'immunothérapie du patient telles qu'une adaptation des mesures hygiéno-diététiques ou l'utilisation ponctuelle d'antiacides d'action locale disponibles en vente libre (Maalox®, Gaviscon®).

En ce qui concerne la coadministration d'antibiotiques, si leur prescription est justifiée, il est nécessaire de maintenir cette coadministration. Néanmoins, le pharmacien peut jouer un rôle dans le rappel du bon usage concernant l'utilisation de ces antibiotiques. Cela inclut la nécessité de poursuivre le traitement même si les symptômes s'améliorent, afin de prévenir les récives et ainsi réduire la nécessité de traitements antibiotiques supplémentaires, ainsi que l'importance de ne pas avoir recours à l'automédication avec des antibiotiques. Par conséquent, en servant d'intermédiaire entre le patient et l'équipe médicale, les pharmaciens jouent un rôle essentiel dans la gestion des interactions médicamenteuses. En ayant accès au dossier médical complet du patient ainsi qu'à toutes leurs ordonnances, ils sont en mesure d'examiner attentivement les co-médications afin de réduire les éventuelles interactions médicamenteuses. De même, ils assurent un rôle essentiel en mettant en garde les patients sur les risques de l'automédication et en fournissant des conseils appropriés.

## **2.5. Coordination avec les professionnels de santé – lien ville hôpital**

“L'amélioration de la coordination ville-hôpital et des échanges d'informations entre professionnels constituent l'une des priorités de l'organisation du parcours de soins en cancérologie.” (90) La stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021 - 2030 rappelle l'importance d'une coordination entre les acteurs afin de fluidifier les parcours de soins et de réduire les délais diagnostiques et thérapeutiques pour tous les patients (91). En effet, une coordination ville / hôpital pour les patients sous traitement anticancéreux offre un suivi plus étroit et en temps réel. Cette approche permet une réactivité accrue des médecins spécialistes en cas de nécessité, prévenant ainsi les interruptions prématurées du traitement, les réductions de dose et privilégiant une bonne observance du traitement.

Une des mesures mises en place pour cette coordination des soins est l'intégration d'un Infirmier Diplômé d'État Coordinateur. Son rôle est de faciliter la communication entre les professionnels de santé, les patients et leurs proches contribuant ainsi à une prise en charge plus efficace et intégrée des patients. Les pharmaciens d'officine, en raison de leur accessibilité et de leurs connaissances en pharmacologie, jouent également un rôle essentiel dans cette coordination entre la ville et l'hôpital. Une enquête menée en France en 2014 a évalué les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville. Même s'ils ne recevaient pas directement leur traitement anticancéreux à la pharmacie de ville, plus de 84% des patients s'y rendaient au moins une

fois par mois pour des soins de soutien ou des dispositifs médicaux spécifiques. En ce qui concerne l'attachement à leur officine, 95% déclaraient avoir recours à une unique pharmacie d'officine. 36% sont prêts à partager leur compte-rendu de sortie d'hospitalisation avec leur pharmacien, et 61% accepteraient que leur ordonnance de sortie d'hospitalisation soit transmise à leur officine. Cette faible proportion de patients acceptant l'envoi du compte-rendu est expliquée par eux-mêmes par le défaut de confidentialité parfois ressenti dans les officines. Parmi les propositions de prestations pouvant être réalisées par le pharmacien, 75% des patients souhaitaient un accompagnement autour des EI, et 39% étaient motivés par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à l'officine (92). Ces besoins croissants ont conduit à des conventions nationales sollicitant les pharmaciens d'officine pour mener des entretiens avec leurs patients atteints de pathologies chroniques. Bien qu'une proportion non négligeable des patients interrogés soit encore méfiante, l'officine semble être un lieu privilégié pour la coordination entre la ville et l'hôpital. Mais des progrès sont encore à faire pour améliorer ce rôle des pharmaciens d'officine et augmenter l'approbation des patients, afin de faire évoluer le métier et faire du pharmacien d'officine un réel acteur dans le domaine de la santé publique.

## **PARTIE III : EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS IMMUNOTHERAPIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION**

### **1 Etude rétrospective sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous immunothérapie anticancéreuse**

#### **1.1. Matériel et méthode**

Dans le cadre de ma thèse sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients traités par immunothérapie, j'ai élaboré un questionnaire destiné aux patients ayant été traités ou étant actuellement traités par immunothérapie anticancéreuse, afin de mieux comprendre les besoins de ces patients et le rôle du pharmacien d'officine dans leur prise en charge. Le but de ce questionnaire est de recueillir des informations sur les expériences des patients et leurs ressentis en lien avec le pharmacien d'officine. Ce questionnaire a été remis aux patients en main propre directement par leur pharmacien d'officine. Les patients ont répondu de manière autonome, pour la plupart depuis leur domicile, sans influence de leur pharmacien, et les réponses ont été anonymisées.

L'objectif de ce questionnaire est de mieux comprendre les besoins des patients traités par immunothérapie et les attentes qu'ils ont de leur pharmacien dans leur prise en charge. Ces résultats pourront être utilisés pour mettre en lumière les axes d'amélioration pour l'accompagnement de ces patients par leur pharmacien d'officine.

Ce questionnaire est articulé autour de trois axes principaux :

- La première partie de ce questionnaire vise à recueillir l'expérience personnelle du patient afin de faire un état des lieux des interactions entre les patients traités par ICI et leur pharmacien d'officine. Les points abordés sont : les habitudes de fréquentation des pharmacies par les patients, la fréquence et la nature de leurs échanges avec leur pharmacien, et les raisons qui motivent les patients à solliciter l'aide du pharmacien.
- Dans un second temps, le questionnaire permet de recueillir les attentes spécifiques des patients concernant le rôle du pharmacien d'officine dans la gestion de leur traitement par immunothérapie. Il sera alors intéressant de croiser ces données avec

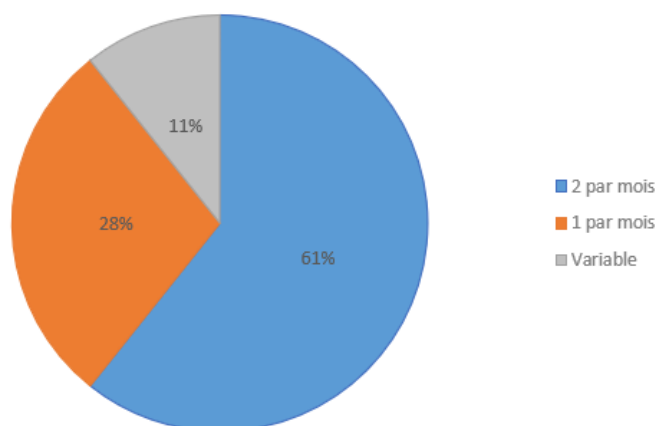
les expériences réelles vécues par les patients afin de proposer des solutions adaptées aux besoins et aux attentes des patients.

- Enfin, la dernière partie expose les facteurs pouvant limiter la prise en charge des patients par le pharmacien d'officine, afin d'identifier des pistes d'amélioration. Le questionnaire propose également une amélioration concrète avec la mise en place d'entretiens thérapeutiques à l'officine, déjà appliqués pour plusieurs affections cancérologiques. En recueillant l'avis des patients traités par immunothérapie, nous pouvons évaluer l'intérêt d'étendre ce dispositif à ce type de traitement.

## **1.2. Résultats du questionnaire**

### **1.2.1. Recueil des données sur l'expérience des patients en lien avec leur pharmacien d'officine**

Les résultats émanent de l'analyse des réponses fournies par 28 patients âgés de 42 à 75 ans (15 hommes et 13 femmes) qui ont suivi ou sont actuellement en cours de traitement par ICI. Les réponses ont été recueillies dans 4 pharmacies localisées en Occitanie (dans les communes de Toulouse et de Gruissan). Concernant leurs habitudes, 80% de ces patients fréquentent une seule officine, tandis que les 20% restants en visitent deux ou trois. En termes de fréquence, plus de 60% se rendent à la pharmacie deux fois par mois, 30% une fois par mois, et 11% de manière variable selon leurs besoins (Figure 25). Cette fréquentation élevée, majoritairement concentrée dans une seule officine, souligne le rôle central du pharmacien d'officine dans le parcours de soin des patients sous immunothérapie.



*Figure 25 : FREQUENCE DE VISITES DES PHARMACIES D'OFFICINE PAR LES PATIENTS INTERROGES*

La suite du questionnaire a relevé les raisons pour lesquelles les patients ont sollicité l'aide de leur pharmacien d'officine dans le cadre de leur traitement par immunothérapie. L'étude a permis d'identifier deux catégories principales de sollicitations adressées aux pharmaciens d'officine : des sollicitations d'ordre technique qui font appel au rôle d'expertise pharmacologique du pharmacien, et des sollicitations d'ordre pédagogique qui mettent en lumière le rôle d'écoute et d'accompagnement du pharmacien d'officine.

La principale raison de ces sollicitations est la délivrance de médicaments en rapport avec leur immunothérapie (57% des patients interrogés). Purement technique, cette fonction est intrinsèque au métier de pharmacien d'officine. Bien que les immunothérapies anticancéreuses ne soient pas délivrées à l'officine, d'autres médicaments, tels que les soins de confort ou ceux traitant les EI, incitent les patients à se rendre régulièrement à leur pharmacie. De même, environ la moitié des patients interrogés (46%) ont sollicités au moins une fois leur pharmacien d'officine pour la gestion des irAE. Ce résultat souligne l'importance pour le pharmacien de rester informé des effets potentiels de l'immunothérapie et des solutions qu'il peut offrir pour répondre à cette demande significative des patients. Enfin, 18% des patients interrogés ont questionnés leur patient sur des éventuelles interactions médicamenteuses entre leur immunothérapie et d'autres médicaments pris avec ou sans ordonnance.

Mais au-delà de ses missions de délivrance de médicaments et de conseils pharmaceutiques, le pharmacien joue un rôle en tant que pédagogue auprès des patients suivis par immunothérapie. En tant que professionnel de santé « relais », intervenant souvent après la consultation chez le spécialiste, le pharmacien peut aborder des aspects que le patient n'a pas eu le temps ou l'occasion d'évoquer avec son oncologue, il peut simplifier et reformuler les informations médicales complexes, les rendant ainsi plus accessibles et compréhensibles pour le patient. Il est essentiel de prendre le temps de répéter les informations et de s'assurer que le patient ait bien intégré toutes les notions pour une bonne acceptation du traitement et une bonne observance de sa part. Ainsi, environ 30% des patients ont sollicités leur pharmacien pour la compréhension du traitement et de la maladie, 25% pour mettre en place des mesures hygiéno-diététiques et 25% pour rechercher un soutien émotionnel. En effet, le parcours de soins des patients suivis par immunothérapie peut être émotionnellement difficile. Le

pharmacien offre une écoute attentive et un soutien psychologique précieux, favorisant le bien-être du patient et son adhésion au traitement.

Enfin, 11% des patients n'ont jamais sollicité l'aide du pharmacien au sujet de leur immunothérapie anticancéreuse. Le fait que 89% des patients interrogés aient eu recours au moins une fois à leur pharmacien d'officine au sujet de leur immunothérapie est une donnée encourageante qui témoigne de la relation de confiance établie entre les patients et ces professionnels de santé. Cette confiance constitue une base solide pour renforcer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients suivis par immunothérapie.

Les raisons pour lesquelles les patients interrogés ont sollicité l'aide de leur pharmacien d'officine sont présentées dans le Tableau 8.

|                                                                        | Effectif | Proportion de patients concernés (%) |
|------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------|
| Délivrance de médicaments en rapport avec mon immunothérapie           | 16       | 57                                   |
| Gestion des effets indésirables et recherche de médicaments de confort | 13       | 46                                   |
| Aide à la compréhension du traitement et de la maladie                 | 8        | 29                                   |
| Aide à mettre en place des mesures hygiéno-diététique                  | 7        | 25                                   |
| Soutien émotionnel                                                     | 7        | 25                                   |
| Aide pour la gestion des interactions médicamenteuses                  | 5        | 18                                   |
| Aucune sollicitation de mon pharmacien à ce propos                     | 3        | 11                                   |
| Coordination avec d'autres professionnels de santé                     | 0        | 0                                    |

*Tableau 8 : RECUEIL DES MOTIFS QUI ONT AMENES LES PATIENTS A SOLLICITER L'AIDE DE LEUR PHARMACIEN D'OFFICINE*

Afin d'explorer plus en détail le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des irAE, les questions 4 et 5 ont exploré les EI rencontrés par les patients et ceux ayant abouti à une demande auprès du pharmacien. En effet, les irAE sont nombreux et variés, de bas ou de haut grade, et ne nécessitent pas systématiquement une consultation chez l'oncologue. Le pharmacien d'officine est donc présent au quotidien pour prendre le relais du médecin spécialiste et accompagner les patients dans la gestion des EI légers à modérés.

Parmi les patients ayant participé à ce questionnaire, les réactions cutanées sont les EI les plus fréquemment rencontrés (17 patients concernés, soit 60% de notre échantillon). De même,

ce sont des EI qui amènent fréquemment à une demande auprès du pharmacien d'officine (7 demandes sur les 17 patients concernés). Plusieurs éléments contribuent à cette tendance. Tout d'abord, comme nous l'avons vu précédemment, les affectations dermatologiques induites par les ICI sont majoritairement de bas grade (grade 1 ou 2) et peuvent donc être soulagées par des conseils dermocosmétiques ou la proposition de produits adéquats disponibles en vente libre. De même, l'utilisation de produits topiques expose à un faible risque d'interaction médicamenteuse ce qui incite les patients à se tourner vers le pharmacien d'officine pour obtenir des conseils. Enfin, les entreprises de dermocosmétiques ont récemment montré un intérêt croissant pour le domaine de la cancérologie. Cette évolution est bénéfique car elle suscite une prise de conscience chez les patients, qui réalisent qu'il existe des solutions concrètes à leurs problèmes de peau liés aux traitements anticancéreux. Cette approche favorise leur intégration et offre des soins de confort adaptés à des patients qui se sentent parfois isolés dans le domaine de santé actuel. Bien que les entreprises concernées y voient un intérêt économique et marketing, cette tendance contribue à la démocratisation des soins pour les patients atteints de cancer, en leur offrant des solutions adaptées. Un exemple notable est la marque MÊME, rachetée par le laboratoire Pierre Fabre, qui propose une gamme de produits élaborés en collaboration avec des oncologues et des dermatologues, spécialement conçus pour atténuer les EI de ces traitements sur la peau, le cuir chevelu et les ongles.

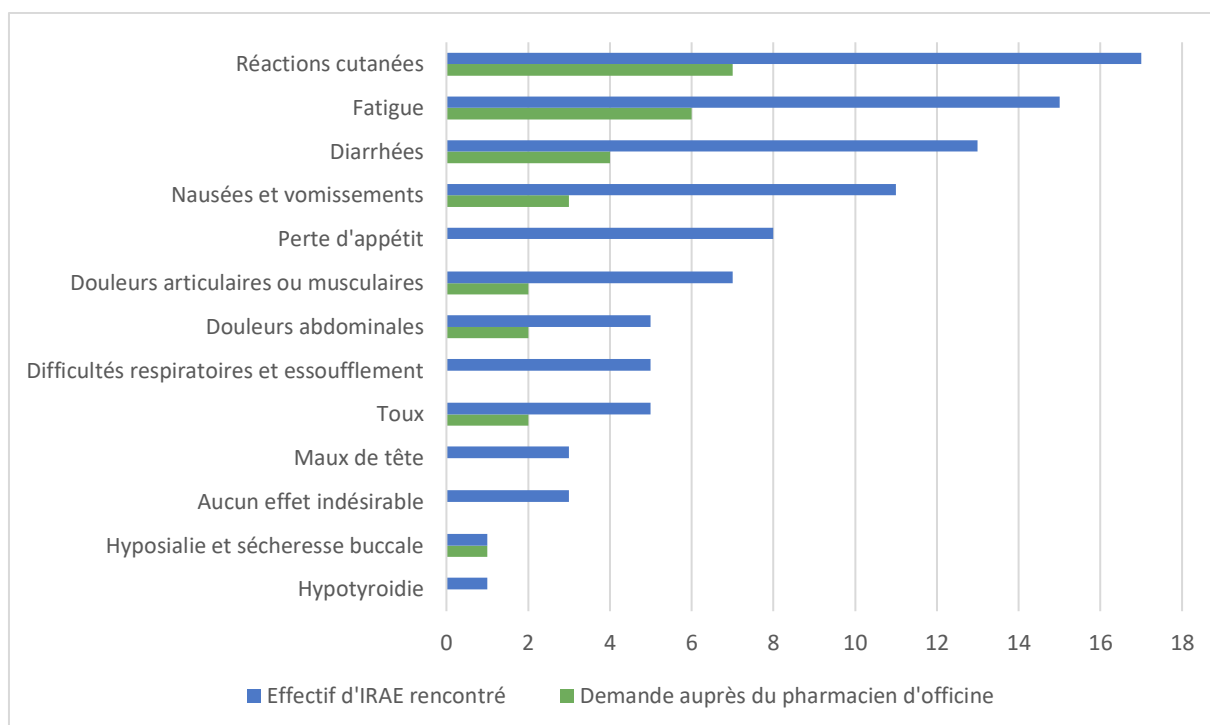
D'après l'étude menée, 54% des patients interrogés ont rapporté une fatigue, faisant d'elle le deuxième EI le plus fréquent après les réactions cutanées. La fatigue peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients, en limitant leurs capacités aussi bien dans leurs activités quotidiennes, que dans leur vie professionnelle ou sociale. C'est pourquoi elle fait régulièrement l'objet de demandes auprès du pharmacien d'officine.

Enfin, les EI d'ordre gastro-intestinaux sont fréquemment rencontrés. Parmi eux, les diarrhées sont les plus fréquentes (46% des patients), suivi des nausées et vomissements (40%) et des douleurs abdominales (18%). L'ensemble de ces EI gastro-intestinaux sont à l'origine de 37% des sollicitations concernant les irAE, ce qui représente une grande proportion des demandes au comptoir. D'autres EI sont fréquemment rencontrés, mais n'ont fait l'objet d'aucune demande auprès du pharmacien d'officine dans notre échantillon, il s'agit des affections

pulmonaires (toux et difficultés respiratoires) rencontrées chez 36% des patients et des douleurs articulaires rencontrées chez 25% des patients.

Les immunothérapies anticancéreuses peuvent entraîner un large éventail d'EI, plus ou moins attendus, ce qui oblige les professionnels de santé à s'adapter à chaque patient et à chaque demande. Par exemple, dans notre étude, un patient a effectué une demande auprès du pharmacien d'officine au sujet d'une hyposialie suite à une attaque auto-immune de ses glandes salivaires. Enfin, 3 de nos patients interrogés n'ont présentés aucun EI lié à leur immunothérapie anticancéreuse. Les EI rencontrés et ceux ayant fait l'objet d'une demande auprès du pharmacien d'officine sont répertoriés dans la Figure 26.

L'analyse des résultats met en lumière l'implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des symptômes qui affectent la qualité de vie quotidienne des patients. Si les chercheurs se concentrent majoritairement sur des complications graves et potentiellement rares, les pharmaciens, par leur approche centrée sur le patient, prennent en compte les EI du quotidien qui altèrent la qualité de vie. Ces effets secondaires, bien que moins graves d'un point de vue biologique, peuvent avoir un impact majeur sur le moral et le bien-être des patients. Il est important de souligner que le patient ne va généralement pas interrompre son traitement en raison d'un paramètre biologique défavorable (comme une hypokaliémie par exemple) s'il n'en ressent pas les symptômes, même si cela indique un mauvais pronostic. En revanche, des effets indésirables qui limitent ses capacités physiques et intellectuelles et donc entravent sa vie quotidienne peuvent le pousser à abandonner le traitement. Le pharmacien d'officine devient alors un allié précieux. Son accessibilité et sa disponibilité lui permettent d'offrir une écoute attentive et un soutien émotionnel aux patients. Il peut également fournir des conseils individualisés et des solutions concrètes pour gérer ces EI au quotidien, améliorant ainsi significativement la qualité de vie des patients. Le pharmacien joue ainsi un rôle complémentaire aux côtés des chercheurs et des oncologues. En se focalisant sur le bien-être quotidien des patients, il garantit une prise en charge globale et coordonnée, permettant aux patients de poursuivre leur traitement dans les meilleures conditions possibles afin d'éviter toute interruption prématurée du traitement.



**Figure 26 : EFFETS INDESIRABLES RENCONTRES CHEZ LES PATIENTS DE L'ETUDE ET DEMANDES AUPRES DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

La sixième question de notre questionnaire concerne l'usage de l'automédication pendant le traitement par ICI. Nous avons constaté que plus de 85% des patients n'ont eu recours à aucune automédication au cours de leur traitement par ICI (Figure 27). Ce chiffre met en lumière la crainte pour les patients de s'automédiquer, même avec l'avis d'un professionnel de santé. Comme nous l'avons vu précédemment, les immunothérapies interagissent peu avec les autres médicaments pris par voie orale. Les pharmaciens ont donc tout intérêt à se former et à rassurer les patients sur la prise de certains médicaments lorsque cela leur semble nécessaire pour améliorer leur confort et répondre aux nombreuses demandes concernant la gestion des irAE.

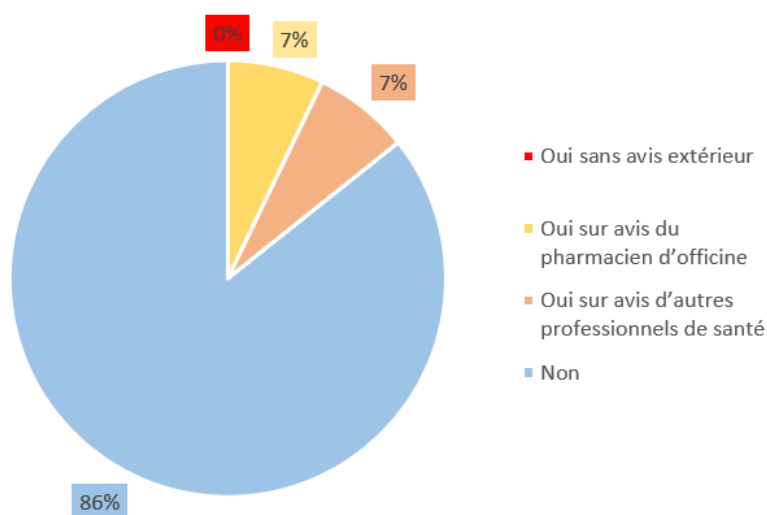


Figure 27 : RECOURS A L'AUTOMEDICATION CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR ICI

### 1.2.2. Attentes des patients concernant leur accompagnement par le pharmacien d'officine

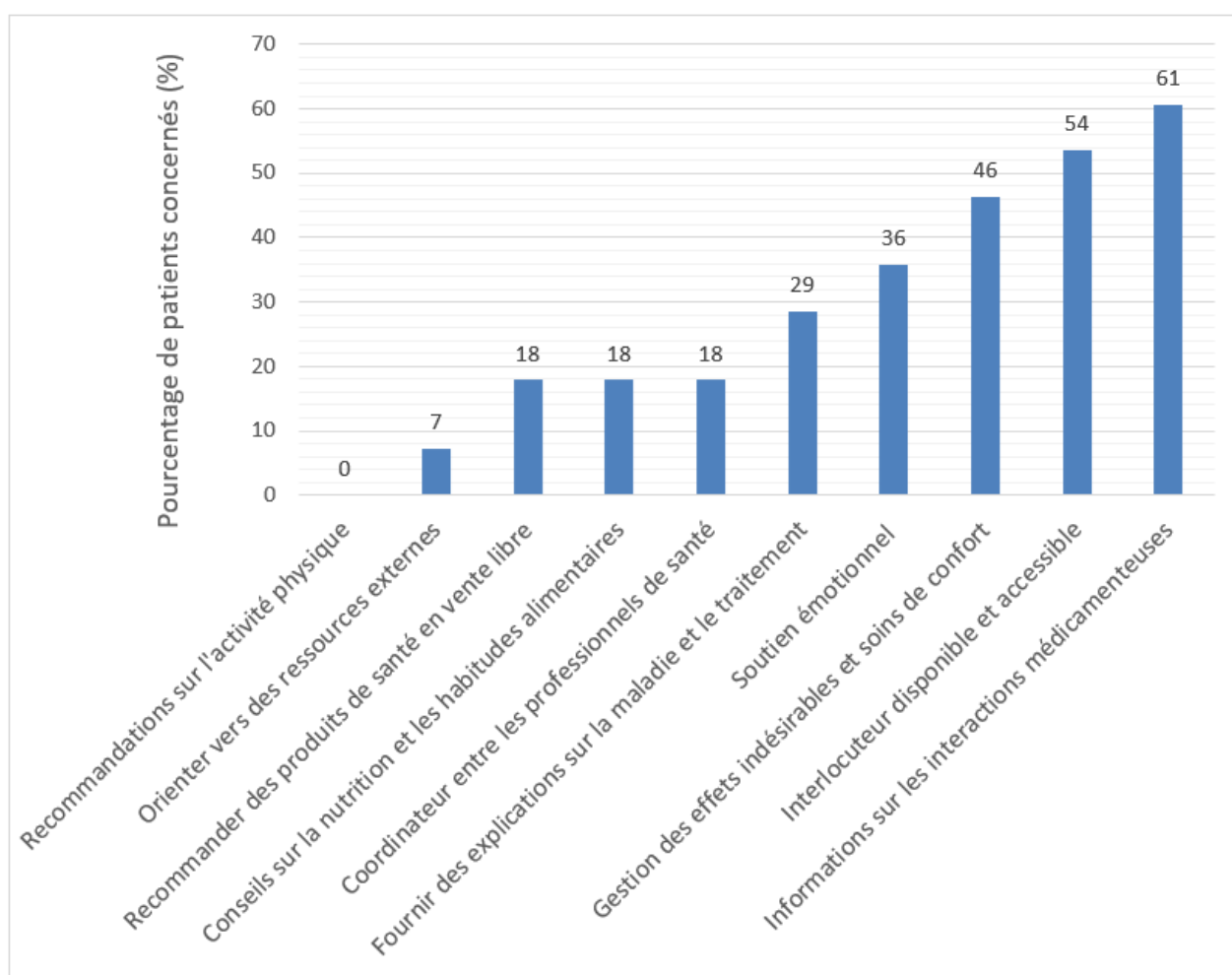
Nous avons recueilli les attentes des patients envers leur pharmacien d'officine pour nous projeter mieux sur les axes d'amélioration à mettre en place. Ces résultats sont présentés dans la Figure 28.

Plus de 50% des patients interrogés souhaitent que le pharmacien joue un rôle d'interlocuteur de proximité. En étant un professionnel de santé de proximité, les patients considèrent le pharmacien comme un interlocuteur privilégié. Cette qualité est intrinsèque au pharmacien d'officine mais ce dernier doit rester vigilant sur le temps et l'investissement qu'il consacre à ses patients afin de répondre au mieux à cette demande importante. Ce point rejoint la recherche de soutien émotionnel par leur pharmacien d'officine qui concerne 36% des patients de notre étude.

Par la suite, les patients attendent des pharmaciens une expertise en matière de médicaments. 61% des patients interrogés souhaitent recevoir des informations supplémentaires de la part de leur pharmacien concernant les interactions médicamenteuses potentielles. 36% des patients désirent que le pharmacien leur apporte des réponses sur les EI liés à l'immunothérapie. Enfin, 29% d'entre eux attendent du pharmacien des explications sur la maladie et le traitement. Ces chiffres soulignent l'importance des connaissances pharmacologiques du pharmacien pour répondre aux attentes des patients et les

accompagner dans leur traitement. Il est donc essentiel pour lui de se former à travers des formations ou des fiches récapitulatives, tout en restant attentif aux besoins du patient.

Enfin, 18% des patients interrogés souhaitent que le pharmacien joue un rôle de coordinateur entre les professionnels de santé pour garantir la continuité des soins. En effet, dans le système de santé actuel, le lien entre les professionnels de santé hospitaliers et la ville est parfois mal effectué et les patients peuvent ressentir les conséquences de ce défaut de coordination. Des actions sont mises en place pour favoriser ce lien ville-hôpital, mais certains patients souhaitent malgré tout que le pharmacien joue ce rôle de coordinateur pour améliorer davantage ce lien entre le milieu communautaire et le milieu hospitalier.



*Figure 28 : ATTENTES DES PATIENTS CONCERNANT LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA GESTION DU TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE*

### 1.2.3. Identification des obstacles rencontrés par les pharmaciens d'officine dans la prise en charge des patients sous immunothérapie

#### 1.2.3.1. Identification des obstacles selon les patients

Les résultats de l'analyse révèlent plusieurs éléments intéressants sur la perception des participants quant aux facteurs pouvant limiter l'accompagnement des patients sous immunothérapie par les pharmaciens d'officine.

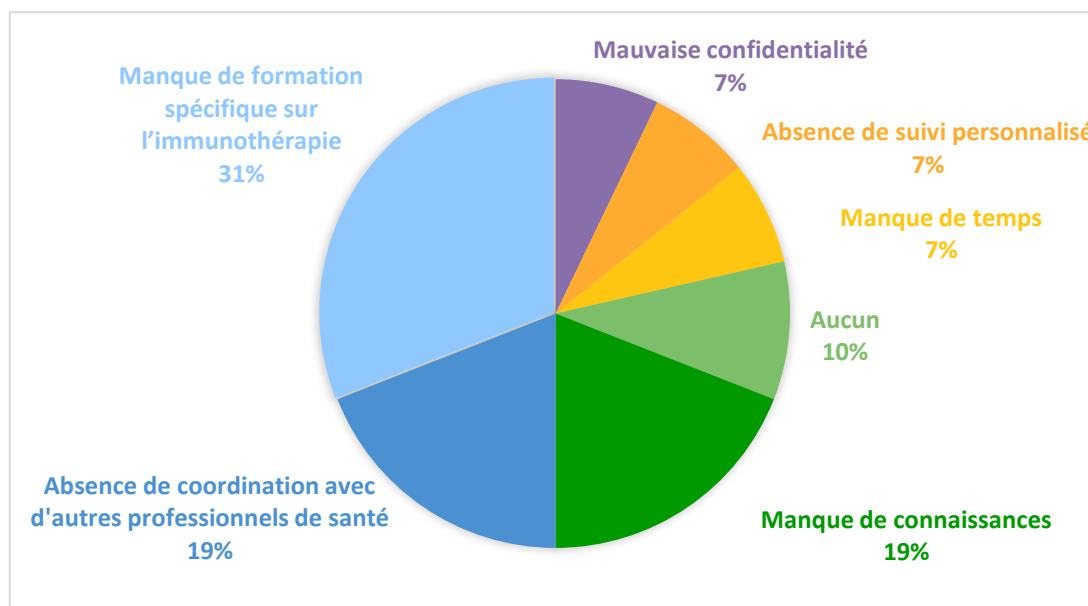


Figure 29 : FACTEURS QUI POURRAIENT LIMITER L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUS IMMUNOTHERAPIE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

D'après les patients interrogés, les facteurs limitant le plus la prise en charge des patients par le pharmacien d'officine sont le manque de formation spécifique sur l'immunothérapie (31%) et le manque de connaissances globales (19%) soulignant ainsi la nécessité pour le pharmacien d'officine d'approfondir ses connaissances dans le domaine de l'immunothérapie, et même plus généralement dans le domaine de la cancérologie. Cette formation peut se faire via la formation initiale, pendant les études, ainsi qu'en formation continue à travers des modules créés spécifiquement pour les pharmaciens d'officine diplômés, ou via divers supports disponibles et accessibles à tout moment. Il est important que les pharmaciens soient conscients de ces facteurs limitant afin de pouvoir les améliorer.

Par la suite 19% des participants identifient l'absence de coordination avec d'autres professionnels de santé comme un problème majeur dans leur prise en charge par le

pharmacien d'officine. Cela souligne l'importance d'une collaboration efficace entre les différents acteurs de la santé pour assurer une prise en charge optimale et intégrée des patients. Nous verrons dans la suite de notre travail, de quels outils dispose le pharmacien d'officine pour améliorer cette coordination entre les professionnels de santé et répondre aux demandes croissantes des patients mais aussi du corps médical de renforcer ce lien ville-hôpital.

Seulement 7% des participants citent le manque de temps comme un obstacle potentiel ce qui est une donnée plutôt positive. Cela indique que la majorité des patients ne perçoivent pas l'attente en pharmacie comme un problème majeur. Néanmoins, il est important de ne pas négliger ces 7%. Même si ce chiffre semble peu élevé, il représente tout de même un groupe de patients qui pourraient être découragés de suivre leur traitement correctement à cause du manque de temps. C'est pourquoi, optimiser la gestion du flux de patients et maintenir un effectif suffisant en pharmacie sont des actions clés pour réduire les temps d'attente et offrir un service de qualité à tous.

Par ailleurs, il serait possible de penser que le manque de confidentialité est une problématique majeure pour le rôle du pharmacien d'officine. L'environnement ouvert et parfois bruyant des officines pharmaceutiques peut limiter la confidentialité des échanges entre le patient et le pharmacien. De plus, la gestion des données médicales sensibles des patients soulève des questions importantes en matière de protection des données personnelles. Néanmoins, seules 3 personnes parmi toutes celles interrogées dans le cadre de l'étude ont mentionné cette problématique, ce qui révèle que le manque de confidentialité n'est pas un obstacle significatif pour la majorité d'entre elles. Le secret médical, inscrit dans le Code de déontologie pharmaceutique et ancré dans les pratiques professionnelles, constitue un pilier essentiel de cette relation de confiance. Le respect de ce secret médical est une obligation pour tout professionnel de santé et se révèle comme un atout précieux pour le système de santé, permettant aux pharmaciens de jouer pleinement leur rôle dans l'accompagnement et le conseil des patients. Cependant, afin de conforter davantage le sentiment de confidentialité chez les patients et de renforcer la relation de confiance avec les pharmaciens, des mesures concrètes peuvent être mises en œuvre, telles que la création d'espaces confidentiels, la sensibilisation du personnel et l'utilisation d'outils numériques.

Enfin, bien que le nombre de patients exprimant un besoin de suivi plus personnalisé (7%) demeure relativement faible, il s'agit d'un élément à prendre en considération dans une démarche d'amélioration continue de la prise en charge. L'exploration des outils à disposition des pharmaciens et l'optimisation du suivi en officine constituent des axes de travail prioritaires afin de répondre aux attentes individuelles et d'assurer une expérience patient optimale.

Pour finir, 10% des participants estiment qu'aucun facteur ne limite le pharmacien dans la prise en charge des patients sous immunothérapie. Cette perspective reflète une satisfaction générale et une perception positive de l'accompagnement. Il est important de noter toutefois que cette évaluation est sujette à un possible biais, étant donné que pour la réalisation de notre étude, ce sont les pharmaciens eux-mêmes qui ont remis le questionnaire aux patients. Malgré ce biais potentiel, cette valeur demeure intéressante et encourageante pour notre travail sur l'accompagnement du patient par le pharmacien d'officine. Cependant, ce taux peut également être interprété différemment et il est possible que cela traduise une insatisfaction de la part des patients. En effet, certains patients pourraient suggérer un accompagnement insuffisant malgré l'absence de contraintes spécifiques.

#### **1.2.3.2. Identification des obstacles selon les pharmaciens d'officine**

Les résultats de mon étude ont été croisés avec ceux d'autres études disponibles afin d'analyser plus précisément les obstacles qui empêchent le pharmacien d'officine d'accompagner les patients traités par ICI. Concernant le pharmacien d'officine, les difficultés dans la prise en charge des patients sous immunothérapie sont principalement dues à un manque de moyens (temps, personnel, locaux), un manque de formation et des difficultés à collaborer avec les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients.

Une étude (93) a évalué les besoins des patients et des pharmaciens d'officine en ce qui concerne les immunothérapies. Les résultats proviennent de 20 pharmaciens ayant répondu à un questionnaire. Tous les pharmaciens d'officine expriment le désir d'être informés sur la pathologie des patients et considèrent les EI liés aux immunothérapies comme graves. Lorsqu'un EI lié à l'immunothérapie survient, 75% des pharmaciens orientent le patient vers l'hôpital. Cependant, 75% d'entre eux estiment que leurs connaissances sur les immunothérapies sont insuffisantes. L'étude révèle également que plus de 90% des

pharmaciens d'officine n'effectuent pas d'entretiens pharmaceutiques ou de bilans de médication en raison du manque de temps et de ressources. L'analyse des données recueillies met en lumière deux axes d'amélioration prioritaires afin de renforcer le rôle des pharmaciens dans la prise en charge des patients sous immunothérapie : le développement des compétences en immunothérapies et l'optimisation des ressources à l'officine. De plus, les pharmaciens d'officine semblent prêts à s'impliquer dans le parcours du patient et réclament des formations sur les immunothérapies. 95% seraient enclins à utiliser une plateforme de télé-expertise en pharmacie clinique, et 100% souhaitent avoir accès à des outils d'accompagnement à la pharmacie clinique. L'étude met donc en lumière l'engagement des pharmaciens à améliorer leurs compétences et à mettre en place des actions concrètes pour renforcer l'accompagnement des patients sous immunothérapie.

Pour finir, plus de la moitié des pharmaciens d'officine interrogés dans cette étude estiment qu'il y a actuellement un mauvais lien ville-hôpital, attribuant cela au manque d'informations et de formations disponibles. Actuellement, le lien ville-hôpital reste insuffisant et la conciliation médicamenteuse n'est pas encore pleinement optimisée. Dans ce contexte, l'opinion des pharmaciens d'officine offre une opportunité intéressante pour déterminer les axes d'amélioration de cette coopération interprofessionnelle et renforcer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des patients. La conciliation médicamenteuse est un processus qui consiste à prendre en compte l'ensemble des médicaments pris par un patient, y compris ceux prescrits, ceux délivrés sans ordonnance, les compléments alimentaires et les produits de phytothérapie. En se basant sur le partage d'informations et sur une coordination des différents professionnels qui entourent le patient, la conciliation médicamenteuse a pour vocation d'harmoniser l'ensemble des traitements médicamenteux, de prévenir les erreurs médicamenteuses et d'améliorer l'observance thérapeutique du patient. Une étude sur la conciliation médicamenteuse et la sécurisation de la transition hôpital-ville a été réalisée en 2020 en France (94). L'objectif de cette étude est d'examiner la perception des pharmaciens d'officine quant à leur rôle dans le processus de cette conciliation médicamenteuse. Les opinions de 135 pharmaciens ont été recueillies selon un questionnaire numérique présenté dans des officines parisiennes en 2020. La quasi-totalité des pharmaciens interrogés reconnaissent l'importance du partage d'informations entre professionnels de santé pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse (97,7%) et assurer sa continuité lors des

transitions entre la ville et l'hôpital (99,2%). Presque tous les pharmaciens expriment leur volonté de contribuer à cette démarche, avec 99,3 % d'entre eux souhaitant aider les établissements de santé par le partage d'informations.

Cependant, la plupart des pharmaciens (71,9%) estiment qu'il existe des obstacles limitant leur implication dans le processus de conciliation médicamenteuse. Ces obstacles incluent la non-exhaustivité de l'historique médicamenteux, l'utilisation de messageries non sécurisées et le manque de retours de la part des établissements de santé. De plus, les pharmaciens interrogés ont démontré une connaissance incomplète ou erronée de la conciliation médicamenteuse, avec 52,4% de réponses incomplètes et 44,3% incorrectes. Cette méconnaissance est probablement due à un manquement dans leur formation. En effet, cette démarche de conciliation médicamenteuse est une activité récente en France. Elle n'est devenue une orientation nationale du développement professionnel continu (DPC) qu'en 2016. (95) Cela signifie que, avant cette date, il n'y avait pas de formation obligatoire sur la conciliation médicamenteuse pour les pharmaciens. En conséquence, seuls les pharmaciens récemment diplômés ont bénéficié d'une formation initiale en conciliation médicamenteuse.

De plus, un manque de retour de la part des établissements de santé a été identifié comme un autre obstacle. Une enquête menée par la HAS en 2019 (96) a révélé que près de 84% des pharmaciens d'officine ne recevaient jamais d'informations sur les traitements prescrits à la sortie d'hospitalisation de leurs patients. Pour remédier à cela, la HAS recommande aux établissements de santé de partager les détails de la conciliation des traitements médicamenteux de sortie à travers un format spécifique appelé "volet médicamenteux de la lettre de liaison". Cependant, selon cette enquête, ce volet médicamenteux n'est joint à la lettre de liaison que dans seulement 37,2% des cas.

En conclusion, un besoin d'amélioration du lien ville-hôpital est exprimé aussi bien chez les patients que chez les pharmaciens d'officine. Les pharmaciens d'officine doivent jouer un rôle proactif dans la prise en charge clinique, car les patients ne cherchent pas spontanément leur aide en ce qui concerne les immunothérapies. Pour soutenir les pharmaciens d'officine dans leurs missions, des outils de formation numérique sur les immunothérapies, ainsi que des supports d'information pour les professionnels de santé et les patients se développent de plus en plus. Le rôle des pharmaciens évolue et s'intègre davantage dans le parcours de soin des patients grâce à plusieurs actions mises en place. Au fil des années, le rôle des pharmaciens

prend de plus en plus d'importance mais des progrès restent à faire. Nous allons donc voir dans la suite de notre travail de quels outils disposent les pharmaciens et les patients pour améliorer cette prise en charge, et quels sont des nouveaux axes d'amélioration en perspective.

## **2 Optimisation du rôle du pharmacien d'officine la prise en charge des patients sous immunothérapie : formation, coordination et ressources innovantes**

### **2.1. Renforcement de la formation initiale et continue des pharmaciens d'officine**

L'impact positif de l'activité pharmaceutique en oncologie a déjà été démontré, et devrait probablement se renforcer dans les années à venir. C'est pourquoi, il est indispensable pour les pharmaciens de se former à l'oncologie et à l'immunothérapie afin de remplir pleinement leur rôle dans la prise en charge des patients.

Mais la complexité et l'évolution constante du domaine de la cancérologie nécessite une formation complète et continue des pharmaciens, pour garantir les compétences nécessaires afin d'exercer leur métier à l'avenir. Une étude (97) menée auprès de 169 internes en pharmacie présente un aperçu de la formation des internes en pharmacie clinique oncologique en France. Dans cette étude, seulement 36% d'entre eux estiment que l'offre de formation théorique en oncologie est suffisante au niveau national. Bien que le domaine de la cancérologie intéresse de plus en plus les étudiants en pharmacie, l'étude révèle un manque de visibilité et d'opportunités de formation. La SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) pourrait palier à ce manque en proposant diverses opportunités de formation en pharmacie oncologique. Ces formations incluent du e-learning (formations en ligne), mais aussi des Diplômes Universitaires en pharmacie oncologique, ou des formations pratiques. La société commerciale Oncotask, détenue par la SFPO, propose un catalogue de formations destinées aux pharmaciens hospitaliers, d'officine et industriels, avec la possibilité de demander des formations personnalisées : Oncoteach (98). Plusieurs sessions de formation sont prévues en 2024 et adaptées au pharmacien d'officine, notamment sur les entretiens pharmaceutiques pour les anticancéreux oraux ou encore le bon usage des anticancéreux et médecines complémentaires pour évaluer et gérer les risques.

Une autre action mise en place est la création du DPC par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) du 21 juillet 2009. Cette loi a ensuite été réformée par la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 puis en 2017 a été créée l'Agence nationale du DPC (ANDPC). Le DPC est une obligation triennale (exigence imposée à intervalles de trois ans) qui vise à maintenir et à actualiser les connaissances des professionnels de santé ainsi qu'à améliorer leurs pratiques. Une fois une action réalisée, le pharmacien doit la consigner dans son "document de traçabilité", un dossier numérique personnel hébergé sur le site de l'ANDPC, afin de prouver le respect de son obligation triennale. Enfin, une synthèse des actions effectuées doit être transmise à l'Ordre des pharmaciens à la fin de la période triennale pour permettre à ce dernier d'exercer sa mission de contrôle.

Selon l'Ordre National des Pharmaciens, « le suivi du DPC est :

- une obligation pour tous les pharmaciens, rappelée à l'article L. 4021-1 du code de la santé publique (CSP) (99) ;
- un devoir déontologique d'actualisation des connaissances (article R. 4235-11 du CSP) (100) ;
- une opportunité pour chaque pharmacien de rester en lien avec un environnement sanitaire en constante évolution (innovations médicamenteuses, pathologies complexes, missions et obligations nouvelles...). » (101)

L'obligation triennale du DPC pour les pharmaciens a été rendue obligatoire en 2020. Avant cela, le DPC existait déjà pour les pharmaciens mais il n'était pas obligatoire. Un des modules proposés dans le cadre du DPC destiné aux pharmaciens d'officine est l'orientation numéro 8, qui porte sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients sous traitement anticancéreux (95). Ce programme de DPC représente une initiative concrète mise en place visant à améliorer l'implication du pharmacien d'officine pour le suivi des patients dans le domaine de la cancérologie, et offrant une opportunité de formation continue accessible à tous les pharmaciens pour renforcer leurs connaissances dans ce milieu. Avec l'émergence de l'immunothérapie, il est envisageable que cette thérapie occupe une place de plus en plus significative au sein même de ce module.

Mais l'obligation triennale du DPC pour les pharmaciens d'officine soulève des critiques légitimes. D'un côté, la nécessité d'une mise à jour régulière des connaissances et des

compétences dans le domaine de la santé est indéniable. De l'autre, la forme et le rythme actuels du DPC suscitent des interrogations quant à leur réelle efficacité et à leur adhésion par les pharmaciens. L'un des points clés de la critique réside dans la périodicité triennale qui représente un laps de temps relativement long, en particulier pour des domaines en constante évolution comme celui de la cancérologie. La rapidité d'apparition de nouvelles thérapies, de nouveaux protocoles et de nouvelles connaissances rend un rythme de formation plus soutenu nécessaire pour garantir une expertise pharmaceutique optimale. De plus, la nature des formations DPC, souvent basées sur des modules en ligne sans formateur présent et non individualisées limite considérablement la capacité des pharmaciens à s'approprier pleinement les connaissances et à les appliquer à leur pratique quotidienne. Ce manque d'interactivité et d'individualisation peut fragiliser l'implication des pharmaciens dans le processus de formation.

Enfin la motivation intrinsèque, essentielle pour un apprentissage efficace, risque d'être étouffée par le caractère obligatoire et impersonnel du DPC. Le risque est que les pharmaciens perçoivent le DPC comme une contrainte administrative à remplir plutôt que comme une opportunité d'enrichir leurs connaissances et leurs compétences.

En conclusion, l'obligation du DPC pour les pharmaciens d'officine est un pas dans la bonne direction, mais elle doit s'accompagner d'une évolution dans sa forme et dans son contenu. Un DPC repensé, plus dynamique et adapté aux besoins des pharmaciens, permettra de garantir une mise à jour optimale de leurs connaissances et compétences, au service d'une meilleure prise en charge des patients.

En complément du DPC, des formations en direct dispensées par des experts (industriels, chercheurs et praticiens hospitaliers) représentent une opportunité précieuse pour approfondir les connaissances et compétences. Ces formations, complètes, interactives et directement ciblées sur la pratique officinale, offrent aux pharmaciens un outil précieux pour optimiser leur prise en charge des patients. L'accessibilité aisée à ces formations, souvent proposées directement aux officines par les industriels, permet aux pharmaciens de s'inscrire facilement et de choisir les thématiques les plus pertinentes pour leur pratique.

## **2.2. Amélioration de la coordination et de la communication entre les différents professionnels de santé**

La complexité du parcours de soins hôpital-ville est un véritable défi en raison du manque de coordination et de communication entre les nombreux intervenants. En effet, notre étude, ainsi que d'autres études réalisées, ont montré que la majorité des patients et la quasi-totalité des pharmaciens interrogés expriment un besoin de meilleure coordination et d'un lien plus fort entre la ville et l'hôpital. L'amélioration de la coordination et du lien ville-hôpital est donc une piste d'amélioration majeure pour la prise en charge des patients par les pharmaciens d'officine.

Pour rappel, le lien ville-hôpital désigne la collaboration et la coordination entre les professionnels de santé libéraux (médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens de ville, *etc*) et hospitaliers (médecins spécialistes, chirurgiens, *etc*) pour garantir un parcours de soins fluide et cohérent aux patients. Ce lien ville-hôpital présente de nombreux avantages pour les patients (parcours de soins plus fluide et plus cohérent, réduction du risque d'erreurs médicales), pour les professionnels de santé (meilleure collaboration et meilleure communication, accès plus facile aux informations dont ils ont besoin pour prendre en charge les patients) et pour le système de santé en général (meilleure utilisation des ressources humaines et financières, réduction des coûts de santé, amélioration de la qualité des soins et de la satisfaction des patients).

Afin d'améliorer ce lien ville-hôpital, des outils sont mis en place pour faciliter cette communication et la transmission d'informations entre les professionnels de santé participant au parcours de soin du patient.

### **2.2.1. "Mon Espace Santé"**

Depuis plusieurs années, les autorités publiques aspirent à créer un carnet de santé numérique afin d'améliorer la qualité des soins en facilitant la coordination entre professionnels et patients, de responsabiliser le patient dans son parcours de soins et de réaliser des économies en évitant les interventions médicales non nécessaires. Mon Espace Santé, (102) lancé en début d'année 2022 et alimenté par les professionnels de santé et les patients, représente l'évolution du Dossier Médical Partagé (DMP). Il vise à devenir bien plus qu'un simple carnet de santé en proposant à long terme un éventail de services numériques.

Ce service, initié par le Ministère de la Santé et l'Assurance Maladie, propose deux fonctionnalités principales :

- Un dossier médical sécurisé qui permet de stocker des documents tels que les ordonnances, les comptes rendus médicaux, les résultats d'examens, ainsi que l'historique médical du patient. Ces informations peuvent être partagées avec les professionnels de santé participant à la prise en charge du patient.
- Une messagerie sécurisée qui permet aux utilisateurs d'échanger des informations et de recevoir des documents de leurs professionnels de santé de manière confidentielle.

Mon Espace Santé possède plusieurs fonctionnalités parmi lesquelles se trouvent le carnet de vaccination du patient et les prochains vaccins à réaliser, l'attestation de vaccination COVID et les résultats des tests COVID, l'historique médical du patient, les traitements, les hospitalisations, les allergies, les antécédents, des conseils en prévention, ainsi que la possibilité de mettre en ligne ses propres documents de santé.

Les données présentes dans Mon Espace Santé sont accessibles uniquement aux professionnels de santé autorisés par la loi. L'accès aux données par les professionnels de santé est soumis au secret médical et réglementé par une matrice d'habilitations détaillée (Figure 30). Cette matrice spécifie les types de documents auxquels chaque professionnel de santé peut accéder, en fonction de la profession et du rôle du professionnel impliqué dans la prise en charge des patients. Son contenu est examiné par les autorités publiques et soumis à l'avis des ordres des professions habilitées, des associations de patients et du conseil de la caisse nationale d'assurance maladie. Une fois approuvée, elle est publiée par arrêté. Cependant le patient garde le contrôle total sur qui peut accéder à ses documents, avec la possibilité de masquer des informations à tout moment. (103)

|                                |                                 |                       |                                                                                 | Médecins généralistes et spécialistes (dont radiologues, biologistes) libéraux, salariés (hors méd. du travail) Samu- Urgences- C.15, internes | Pharmaciens biologistes et Internes | Pharmaciens d'officines et de pharmacies hospitalières, internes et préparateurs | Chirurgiens-dentistes internes et chirurgiens-dentistes spécialistes | Sages-femmes | Infirmiers | Masseurs-Kinésithérapeutes |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------|------------|----------------------------|
| Code profession CPS (a)        |                                 |                       |                                                                                 | 10                                                                                                                                             | 21 (b)                              | 21 (b), 99(e)                                                                    | 40                                                                   | 50           | 60, 69     | 70                         |
| Code role                      |                                 |                       |                                                                                 |                                                                                                                                                |                                     | 316, 317                                                                         |                                                                      |              |            |                            |
| Code genre d'activité          |                                 |                       |                                                                                 |                                                                                                                                                |                                     |                                                                                  |                                                                      |              |            |                            |
| Classe de document (classCode) |                                 | Type de document      |                                                                                 |                                                                                                                                                |                                     |                                                                                  |                                                                      |              |            |                            |
| Code                           | Intitulé (classCodeDisplayName) | Code LOINC (typeCode) | Intitulé (typeCodeDisplayName)                                                  |                                                                                                                                                |                                     |                                                                                  |                                                                      |              |            |                            |
| <b>11</b>                      | <b>Synthèse</b>                 |                       |                                                                                 |                                                                                                                                                |                                     |                                                                                  |                                                                      |              |            |                            |
|                                |                                 | DOCPAT01              | Synthèse déposée par le patient                                                 | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          | X                          |
|                                |                                 | DOCPAT08              | Profil médical Mon espace santé                                                 | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          | X                          |
|                                |                                 | SYNTH                 | Synthèse                                                                        | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          | X                          |
|                                |                                 | 18761-7               | Note de transfert (dont lettre de liaison à l'entrée en établissement de soins) | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          | X                          |
|                                |                                 | 88348-8               | Lettre de liaison d'entrée en structure sociale ou médico-sociale               | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                |                                                                      |              | X          | X                          |
|                                |                                 | 74207-2               | Dossier de liaison d'urgence                                                    | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                |                                                                      |              | X          | X                          |
|                                |                                 | 34842-5               | Grille d'évaluation médico-social                                               | X                                                                                                                                              |                                     |                                                                                  |                                                                      |              | X          | X                          |
|                                |                                 | 34133-9               | Synthèse d'épisode de soins                                                     | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          | X                          |
|                                |                                 | 60591-5               | Synthèse du dossier médical                                                     | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          | X                          |
|                                |                                 | 80820-4               | Formulaire de conciliation médicamenteuse (Hôpital)                             | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          |                            |
|                                |                                 | 56445-0               | Bilan médicamenteux (Officine)                                                  | X                                                                                                                                              | X                                   | X                                                                                | X                                                                    | X            | X          |                            |
|                                |                                 | 68599-0               | Synthèse psychiatrique                                                          | X                                                                                                                                              |                                     |                                                                                  |                                                                      |              |            |                            |
|                                |                                 | 83901-9               | Bilan psychologique                                                             | X                                                                                                                                              |                                     |                                                                                  |                                                                      |              |            |                            |
|                                |                                 | 68817-6               | Bilan de santé et de prévention de l'enfant                                     | X                                                                                                                                              |                                     |                                                                                  | X                                                                    |              |            |                            |

*Figure 30 : MATRICE D'HABILITATIONS DES PROFESSIONNELS DE SANTE POUR LE DMP - VERSION DU 10/11/2023 (v3.0.1) (issue de (103))*

Cette matrice d'habilitations des professionnels de santé pour le DMP comprend diverses sections, telles que les comptes rendus, les synthèses, l'imagerie médicale, les prescriptions, la dispensation, le plan de soins et les protocoles de soins, les certificats et les déclarations. Ces informations sont précieuses pour les pharmaciens d'officine, mais elles ne sont pas spécifiques à la cancérologie. Pour obtenir un dossier plus complet et spécifique aux comptes rendus de cancérologie d'un patient, une autre plateforme a été développée : le dossier communiquant de cancérologie.

### 2.2.2. Dossier Communiquant en Cancérologie (DCC)

Le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) (Figure 31) est un service numérique national mis en place par l'INCa qui facilite l'échange d'informations médicales entre les professionnels de santé travaillant à l'hôpital et en pratique libérale (104). Il répond au besoin d'améliorer la qualité et la transmission des informations concernant les soins et le suivi des patients dans le contexte de la cancérologie. Cela s'inscrit dans l'évolution des parcours de soins, mettant l'accent sur la réintégration des patients en ville et le développement des soins ambulatoires.

Dans le domaine complexe de la cancérologie, impliquant divers professionnels de la santé et des parcours patients variés, le DCC devient un outil essentiel. Il fournit des informations actualisées et pertinentes aux acteurs impliqués, facilitant leur coordination. Il intègre non seulement les Réunions de Concertation Pluridisciplinaire, mais également le Programme Personnalisé de Soins, qui comprend les traitements et les soins de support auxquels le patient adhère. Le DCC complète ainsi Mon Espace Santé en assurant une prise en charge intégrale du patient, accessible aux professionnels de santé autorisés. L'outil DCC est une mesure nationale mais mise en place régionalement. Des adaptations régionales et locales sont donc possibles, avec l'ajout d'informations spécifiques aux besoins locaux. Le réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées « Oncomip » a récemment fusionné avec le réseau de cancérologie de Languedoc-Roussillon « Onco LR » afin de former un réseau régional : « Onco-Occitanie ». (105)

Le DCC représente une avancée majeure dans le domaine de la cancérologie en impliquant l'ensemble des professionnels de santé de ville, qui peuvent désormais accéder à tout moment au dossier médical de cancérologie de leurs patients concernés. Cette approche favorise une prise en charge personnalisée et, dans le contexte des pharmaciens d'officine, limite les risques d'interactions médicamenteuses potentielles. L'URPS (Unions Régionales de Professionnels de Santé) pharmaciens fait évoluer constamment cette plateforme afin de s'adapter aux attentes des pharmaciens et des autres professionnels de santé.

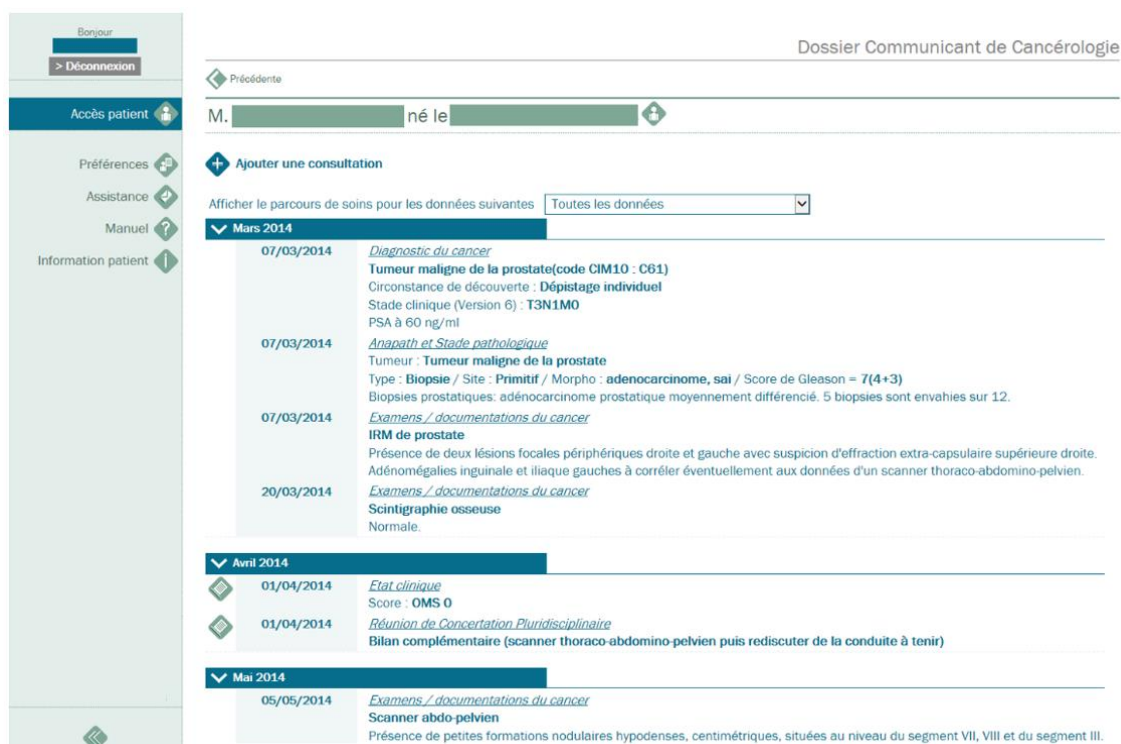


Figure 31 : INTERFACE DE LA PLATEFORME ONCO-OCCITANIE (issue de (105))

### 2.2.3. MSSanté

En raison de l'absence de confidentialité sur Internet, l'envoi de données médicales personnelles par courrier électronique comporte un risque élevé de divulgation et d'intrusion dans les systèmes informatiques. Par conséquent, la commission nationale de l'informatique et des libertés recommande d'utiliser une messagerie sécurisée comprenant un système de chiffrement des données ou le fax avec quelques mesures de précautions. (106)

MSSanté est un système de messagerie électronique sécurisé conçu exclusivement pour les professionnels de la santé et du médico-social, ainsi que pour les patients utilisant Mon Espace Santé. Cette plateforme facilite les échanges entre professionnels et favorise l'adoption du numérique dans le secteur de la santé. Les messageries MSSanté offrent l'accès à un annuaire partagé et certifié regroupant l'ensemble des professionnels de santé. Contrairement aux services de messagerie grand public, les messageries MSSanté sont interconnectées et protégées par une authentification renforcée. Elles constituent un espace sécurisé, préservé contre les piratages et les intrusions publicitaires, où les données de santé des utilisateurs peuvent circuler en toute confidentialité (107). En 2023, on compte plus de 1 729 établissements de santé émetteurs et 317 151 professionnels de santé libéraux équipés.

## **2.3. Développement de nouvelles ressources et outils pour renforcer l'accompagnement des patients sous immunothérapie par le pharmacien d'officine**

### **2.3.1. Les outils dont disposent les pharmaciens pour optimiser leur accompagnement**

De nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique, qu'ils soient spécialisés dans la production ou la recherche, s'investissent dans la création de supports pour accompagner les professionnels de santé dans leurs pratiques. Si une grande partie de ces ressources était initialement destinées aux professionnels de l'industrie et du milieu hospitalier, l'évolution des pratiques vers une prise en charge accrue en ville incite de plus en plus ces entreprises à cibler les pharmaciens d'officine. L'entreprise MSD s'illustre dans cette démarche en proposant plusieurs supports dédiés aux pharmaciens d'officine. Cette société pharmaceutique, engagée dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments et vaccins, a mis à disposition une plaquette d'information médecin traitant – pharmacien sur l'immunothérapie anti-cancéreuse (Figure 32). Cette plaquette représente un outil pédagogique complet qui contribue à améliorer la communication, la collaboration et la qualité de la prise en charge des patients sous immunothérapie. Cette plaquette offre des informations détaillées et accessibles sur l'immunothérapie anti-cancéreuse, ses principes, ses indications et ses effets secondaires potentiels. En fournissant des informations fiables et communes aux médecins et aux pharmaciens, la plaquette permet d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients. La plaquette a été élaborée par des experts en oncologie et en pharmacie, garantissant ainsi la fiabilité et l'exactitude des informations contenues et est téléchargeable gratuitement sur le site web de MSD après validation d'un compte professionnel de santé. Elle propose notamment, une présentation exhaustive et visuellement détaillée des symptômes susceptibles de se manifester chez les patients traités par immunothérapie (Figure 32), offrant ainsi une vision globale et approfondie de ces manifestations cliniques. (108)

## SPECTRE DES EILI POTENTIELS SOUS IMMUNOTHÉRAPIE :

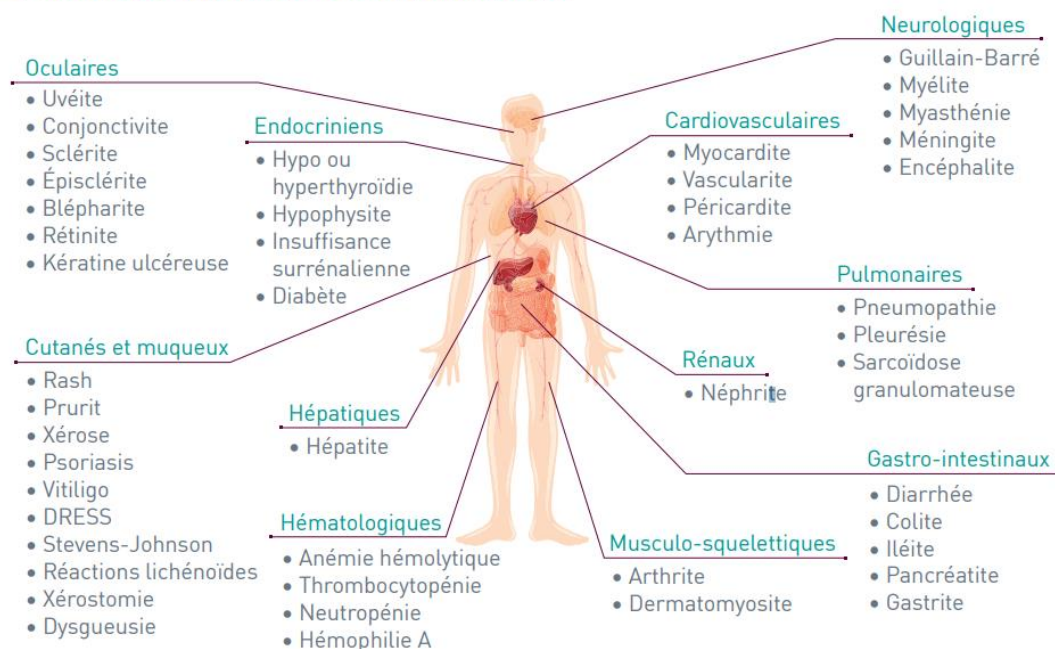


Figure 32 : SPECTRE DES EI INDUITS PAR LES ICI SELON LA PLAQUETTE MSD (issue de (108))

MSD a également développé OncoKare, un programme pour accompagner les professionnels de santé dans la prise en charge des patients atteints de cancer sous immunothérapie (109). Le programme propose une boîte à outils complète pour répondre aux questions des professionnels de santé, depuis le diagnostic jusqu'au suivi du patient. Les professionnels de santé peuvent donc retrouver des informations sur les ICI, en monothérapie ou en association avec d'autres traitements, ainsi que des fiches pratiques sur la prise en charge des EI, avec des signes évocateurs, des explorations complémentaires, des grades de symptômes et des ajustements de prise en charge.

En plus des outils spécifiques à l'immunothérapie, le pharmacien dispose d'un éventail de ressources pour l'épauler dans son exercice quotidien en officine. Parmi ces outils utiles pour un bon usage des médicaments, on peut citer :

- Base de données publique des médicaments : elle fournit des informations complètes sur les médicaments, y compris les posologies, les contre-indications, les EI, la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la conservation.
- Les recommandations Vidal offrent des synthèses des recommandations thérapeutiques de l'ANSM, de la HAS et des sociétés savantes françaises et

internationales. Le site propose des arbres décisionnels pour guider la prise en charge thérapeutique, le diagnostic et le traitement.

- Le site Thériaque, permet grâce à son onglet « analyse » de détecter les interactions médicamenteuses et d'analyser une ordonnance en tenant compte du terrain physiopathologique du patient.
- Le site web Cancer Drug Interactions, un projet conjoint entre Radboud UMC et l'Université de Liverpool, constitue un outil précieux pour la gestion des interactions médicamenteuses en oncologie. Ce site spécialisé permet d'identifier les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre un anticancéreux et les co-médications du patient, d'évaluer le risque associé à chaque interaction, d'obtenir des recommandations pour la prise en charge des interactions et des alternatives médicamenteuses lorsque cela est possible.

L'essor de la phytothérapie, combiné à la complexité de cette approche et à la disponibilité des plantes en vente libre, rend indispensable la mise à disposition pour le pharmacien d'outils adaptés pour optimiser ses conseils au comptoir.

- La plateforme Hedrine accessible sur le site Thériaque dans l'onglet « recherche phyto » permet d'analyser les interactions entre les médicaments listés et la phytothérapie.
- Le site web du Mémorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) propose un onglet « search about herbs ». Il permet de consulter les EI et les interactions entre la phytothérapie, certains oligo-éléments et les médicaments listés. Cette plateforme offre une couverture très large de molécules.

L'utilisation judicieuse de ces outils permet au pharmacien d'améliorer la qualité de ses interventions et d'offrir une prise en charge optimale pour les patients.

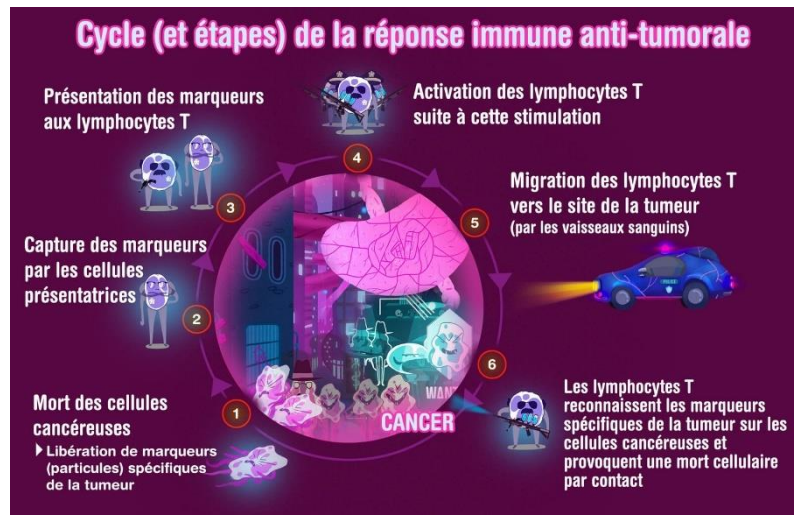
### **2.3.2. Les outils mis en place pour donner aux patients les clés d'un parcours de soin autonome et informé**

L'éducation des patients sous immunothérapie est indispensable pour éviter les conséquences graves liées au manque de reconnaissance rapide et à la prise en charge précoce des EI liés à ce traitement. Certaines informations, telles que le mode de fonctionnement de l'immunothérapie, les différences entre l'immunothérapie et d'autres traitements

anticancéreux et les attitudes à adopter en cas d'apparition d'EI sont également importantes pour garantir l'adhésion thérapeutique et améliorer la qualité de vie du patient. Cependant, le temps limité dans les établissements spécialisé en oncologie rend l'éducation des patients difficile. Une solution consiste à former une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans l'éducation des patients sous immunothérapie, comprenant des médecins, des pharmaciens et des infirmiers. Cette éducation du patient est généralement menée lors des séjours hospitaliers ambulatoires, mais des programmes expérimentaux étendent ces ateliers éducatifs jusqu'au domicile du patient.

Malgré le rôle essentiel des professionnels de santé, plus de la moitié des patients atteints de cancer recherchent des informations en ligne, selon une étude réalisée sur l'utilisation d'Internet au centre clinique de thérapie ciblée de l'Université du Texas (110). Cependant, la fiabilité de ces informations en ligne peut se révéler incertaine, ce qui peut entraîner une confusion chez les patients. Par conséquent, de nouvelles technologies validées et sécurisées sont en cours de développement afin de fournir au patient des informations fiables et adaptées. Ces nouvelles technologies apparaissent alors comme des acteurs dans l'éducation du patient qui semblent primordiales à l'ère du numérique.

En 2018, l'équipe du service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du centre hospitalier-universitaire de Lille a développé l'application web "Immunotoon" (Figure 33) (111). Cette application, disponible sur smartphones, tablettes et ordinateurs, a été créée dans le but de rendre accessible à tous une compréhension de l'immunothérapie antitumorale. Sous forme de mise en scène simple et ludique, cet outil permet aux patients de comprendre l'immunité antitumorale et comment leur traitement agit pour lutter contre leur cancer. Généralement, une meilleure compréhension du traitement accroît la confiance du patient dans le processus thérapeutique ce qui conduit à une meilleure observance.



*Figure 33 : CYCLE ET ÉTAPES DE LA RÉPONSE IMMUNE ANTI-TUMORALE SELON L'APPLICATION IMMUNO TOON (issue de (111))*

D'autre part, l'Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon a mis au point une plateforme numérique appelé "ImmuCare". Ce dispositif est conçu pour aider les patients à surveiller les EI liés aux immunothérapies. Il fonctionne comme un système de télésurveillance à domicile, envoyant chaque semaine des questionnaires aux patients pour détecter les symptômes caractéristiques des EI graves. L'objectif d'ImmuCare est de réduire les visites aux urgences en repérant rapidement ces symptômes courants, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

En collaboration avec le service dermato-oncologie du CHU de Nantes, le site FITC a mis à disposition un jeu de carte virtuel (Figure 34) qui permet d'aborder les EI liés aux immunothérapies (112). Ainsi, pour chaque thérapie, les EI les plus fréquents sont expliqués, ainsi que l'attitude à adopter pour chacun d'entre eux et les signes de gravité. En fournissant uniquement les informations pertinentes pour le patient, ce jeu de cartes permet de filtrer les multiples informations disponibles en ligne. Cela permet au patient de mieux appréhender son traitement et de connaître l'attitude à adopter en cas d'apparition d'irAE.



*Figure 34 : JEU DE CARTE PROPOSÉ PAR LE SITE FITC SUR LES TOXICITES DES IMMUNOTHÉRAPIES (issue de (112))*

Le jeu en ligne "Mon Immuno-Poumon" (Figure 35) fournit des informations ciblées sur les immunothérapies à destination des patients atteints d'un cancer du poumon et traités par immunothérapie. Il a été développé par l'association "Patients en réseau" et sa communauté "Mon réseau cancer du poumon" en partenariat avec My serious game. L'objectif est de trouver des informations fiables et utiles pour gagner en autonomie dans le parcours de soin d'immunothérapie. Le jeu se présente sous la forme d'une interface avec les différents lieux de vies et de soins du patient. Différentes activités pédagogiques sont proposées telles que des affiches, des activités, des documents et des vidéos afin d'informer le patient sur son traitement. Des ressources sûres et un lexique complet sont également proposés pour accompagner le patient tout au long de son parcours de soins.



*Figure 35 : INTERFACE DU JEU EN LIGNE "MON IMMUNO-POUMON" (issue de (113))*

Les progrès de la technologie et l'émergence des supports numériques sont donc sollicités pour améliorer le parcours de soins des patients sous immunothérapie. Ces outils sont conçus pour fournir aux patients des informations pertinentes tout en triant le flot d'informations

disponible sur Internet, évitant ainsi toute confusion. Les professionnels de santé ont donc également un rôle à jouer dans l'éducation des patients en leur communiquant les outils qu'ils ont à leur disposition. L'ère du numérique facilite grandement l'éducation des patients et offre une aide non négligeable aux professionnels de santé dans leur accompagnement.

L'essor des jeux éducatifs dédiés aux patients atteints de cancer soulève des interrogations quant à leur impact réel sur le bien-être psychologique des patients. Si l'objectif d'autonomisation et de compréhension de la maladie semble essentiel, il est indispensable d'adopter une analyse critique et nuancée pour identifier les éventuels défis et optimiser l'utilisation de ces outils. L'un des principaux défis réside dans le risque de renforcer l'omniprésence de la maladie dans la vie des patients. Une utilisation excessive de ces jeux éducatifs pourrait involontairement maintenir la maladie au premier plan de leurs pensées, générant un climat anxigène et entravant leur capacité à s'évader et à vivre une vie en dehors de la maladie.

Il est primordial de reconnaître que chaque patient réagit différemment à la maladie. Pour certains, l'oubli et la mise à distance de la maladie constituent des mécanismes d'adaptation essentiels pour préserver leur qualité de vie. L'utilisation de ces jeux éducatifs ne doit en aucun cas se substituer à ces mécanismes mais plutôt les respecter et les compléter.

L'intégration de ces jeux éducatifs dans le parcours de soin des patients atteints de cancer doit s'inscrire dans une approche individualisée et prudente, prenant en compte les besoins et les préférences spécifiques de chaque individu. Dans tous les cas, un accompagnement et un encadrement professionnels par des psychologues, des oncologues ou d'autres professionnels de santé qualifiés sont indispensables pour garantir une utilisation judicieuse et bénéfique de ces outils.

### **3 Perspective d'évolution du rôle du pharmacien d'officine pour une prise en charge optimale des patients traités par immunothérapie**

L'avenir de la prise en charge des patients sous immunothérapie par le pharmacien d'officine est marqué par une évolution positive vers une implication plus importante et une reconnaissance accrue de son expertise. Le développement de nouvelles technologies,

l'accent mis sur la formation continue et sur la collaboration interprofessionnelle, contribuent à garantir une prise en charge optimale des patients et à améliorer leur qualité de vie.

Parmi les initiatives envisageables dans les années à venir, les entretiens thérapeutiques se distinguent comme l'une des approches les plus prometteuses. Selon le questionnaire réalisé dans le cadre de cette thèse, 14 des 28 patients interrogés seraient intéressés pour une mise en place d'entretiens thérapeutiques avec leur pharmacien d'officine dans le cadre de leur immunothérapie, 6 patients préfèrent discuter de ce sujet avec leur médecin spécialiste et 8 ne considèrent pas ces entretiens thérapeutiques comme nécessaires. Ces résultats sont encourageants quant à la perspective de mettre en place des entretiens thérapeutiques à l'officine. Actuellement, dans le domaine de la cancérologie, les patients éligibles à ces entretiens thérapeutiques sont ceux de 18 ans et plus traités par anticancéreux oraux aussi bien en initiation de traitement qu'en suivi de traitement. Les molécules concernées appartiennent aux classes ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique) L01 et L02 : hormonothérapie, anticancéreux cytotoxiques et thérapies ciblées (114). Toutefois, avec l'émergence rapide de l'immunothérapie comme une modalité de traitement de plus en plus courante en oncologie, il y a un espoir croissant au sein de la communauté médicale que ces entretiens thérapeutiques soient étendus pour inclure également les patients traités par immunothérapie. Cette expansion permettrait un suivi plus approfondi et personnalisé, garantissant une meilleure compréhension des besoins individuels des patients sous immunothérapie. En attendant cette évolution, même si les entretiens thérapeutiques ne sont pas encore applicables pour l'immunothérapie, le pharmacien d'officine peut offrir un soutien continu aux patients en termes d'éducation, de gestion des EI et de garantie d'une bonne observance du traitement, à condition qu'ils soient suffisamment formés.

D'autres initiatives peuvent être mises en place à l'avenir pour améliorer ce rôle, notamment la création de protocoles de collaboration entre les pharmaciens d'officine et les professionnels de santé spécialisés dans l'immunothérapie, tels que les oncologues et les immunologistes, pour assurer une coordination interprofessionnelle efficace des soins et une communication fluide entre les différents acteurs de la prise en charge des patients.

Dans le domaine en pleine expansion de l'immunothérapie, l'administration sous-cutanée des ICI se profile comme une innovation prometteuse, susceptible de révolutionner la prise en charge des patients et l'organisation des professionnels de santé. Cette approche fait

actuellement l'objet de recherches intensives et offre des perspectives encourageantes pour l'avenir. L'avènement des administrations sous-cutanées des immunothérapies ouvre de nouvelles perspectives concernant le rôle central que pourraient jouer les pharmaciens d'officine dans l'accompagnement de ces patients, qui, au lieu d'être totalement intégrés dans le milieu hospitalier, seraient davantage pris en charge dans le milieu communautaire. En effet, les patients en hôpital de jour ou en hospitalisation bénéficient d'une surveillance continue par le personnel hospitalier. En revanche, des patients recevant leurs immunothérapies par injection sous-cutanée à domicile, que ce soit par un infirmier ou en auto-injection, seraient susceptibles de bénéficier d'un suivi moins régulier. Le pharmacien deviendrait alors une figure essentielle dans leur accompagnement et leur suivi, en dispensant des conseils individualisés, en surveillant les effets secondaires et en assurant la coordination des soins. Ce changement nécessiterait une collaboration étroite entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients pour garantir un suivi optimal et une utilisation efficace des immunothérapies sous-cutanées.

Le champ d'intervention des pharmaciens a connu une expansion remarquable ces dernières années. En effet, de nouvelles missions leur ont été confiées, telles que la prescription et l'administration de vaccins, la réalisation de Test Rapide d'orientation Diagnostic (TROD) pour le COVID-19, les angines à streptocoque et les infections urinaires, permettant une identification précoce et une prise en charge rapide, le renouvellement des traitements chroniques, assurant une meilleure continuité des soins pour les patients et la mise en place d'entretiens thérapeutiques, favorisant l'éducation et l'observance des patients.

L'essor de l'immunothérapie dans le domaine de la cancérologie, la désertification médicale et la saturation des hôpitaux incitent à penser que les pharmaciens auront un rôle de plus en plus important dans la prise en charge des patients en ambulatoire, notamment par la mise en place d'HAD. En tant que professionnels de santé de proximité, les pharmaciens se révèlent comme des acteurs clés dans la coordination des soins et la gestion des traitements. Leur implication dans la prise en charge des patients sous immunothérapie pourrait s'avérer particulièrement utile, notamment pour l'éducation des patients sur les EI, la surveillance des patients, la détection précoce des complications, l'adaptation des soins de support et des mesures hygiéno-diététiques en fonction des besoins individuels des patients, et la coordination des soins avec les autres professionnels de santé.

## CONCLUSION

La présente thèse a exploré le paysage complexe de la prise en charge des patients sous immunothérapie, mettant en lumière les défis, les avancées et les perspectives d'avenir dans ce domaine en pleine expansion. À travers une analyse détaillée des outils d'accompagnement et de surveillance disponibles, cette recherche a permis de mieux comprendre l'implication du pharmacien d'officine dans cette prise en charge ainsi que d'identifier des pistes pour optimiser son accompagnement.

L'émergence de l'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer, offrant de nouvelles options thérapeutiques et de l'espoir à de nombreux patients. Cependant, cette avancée s'accompagne de défis uniques, notamment pour la gestion des EI qui diffère considérablement de ceux des autres traitements anticancéreux. La surveillance étroite des patients et la nécessité d'une éducation approfondie de ces derniers se révèlent donc indispensables pour assurer une observance optimale du traitement. Dans ce contexte, cette thèse s'est intéressée au rôle émergent du pharmacien d'officine dans le parcours de soin des patients sous immunothérapie. Au-delà de la dispensation des médicaments, les pharmaciens jouent un rôle dans l'éducation des patients, le suivi, la surveillance des EI et la coordination des soins entre les établissements de santé hospitaliers et le milieu communautaire.

Le questionnaire réalisé dans le cadre de cette thèse, mené auprès d'un échantillon de 28 patients traités par immunothérapie, met en lumière les attentes et les besoins exprimés par ces patients vis-à-vis des pharmaciens d'officine. Les résultats révèlent que les pharmaciens sont sollicités pour des questions techniques faisant appel à leur expertise pharmacologique, ainsi que pour des sollicitations pédagogiques qui mettent en avant leur rôle d'écoute et d'accompagnement. Le pharmacien se révèle comme un professionnel de santé relais intervenant souvent après la consultation chez le spécialiste, qui peut prendre le temps de répéter les informations et de s'assurer que le patient a bien intégré toutes les notions, favorisant ainsi une meilleure acceptation du traitement et une observance optimale.

L'analyse des données identifie également plusieurs obstacles qui limitent la prise en charge des patients par les pharmaciens d'officine et invite à une réflexion pour renforcer ce rôle. En abordant ces obstacles de manière proactive, les pharmaciens peuvent jouer un rôle essentiel dans l'optimisation de la prise en charge des patients sous immunothérapie et contribuer à

améliorer leur qualité de vie et leur observance thérapeutique. Le manque de connaissances dans le domaine de l'immunothérapie apparaît comme le principal frein pour répondre aux besoins des patients. Ainsi, le développement de formations continues est une priorité pour renforcer les compétences des pharmaciens. L'optimisation de la gestion du flux des patients en officine et la recherche de solutions pour garantir la confidentialité des données médicales sont également des axes d'amélioration à explorer.

Afin d'optimiser au mieux l'accompagnement des patients, des outils numériques, des plateformes interactives et des applications éducatives fournissant des informations fiables ont été récemment mis en place. Parmi ces outils, les jeux éducatifs peuvent jouer un rôle précieux pour les patients en matière d'apprentissage et d'autonomisation dans leur parcours de soins. Cependant, leur utilisation doit être encadrée et individualisée pour garantir un impact positif sur le bien-être psychologique des patients. Une approche professionnelle, impliquant des pharmaciens, des oncologues, des psychologues et d'autres professionnels de santé qualifiés, est essentielle pour optimiser l'utilisation de ces outils. De même, des plateformes telles que Mon Espace Santé et le Dossier Communicant en Cancérologie contribuent à améliorer le lien hôpital-ville en facilitant le partage d'informations entre les différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patients. Enfin, de nouvelles recommandations par les grandes instances encouragent et appuient entièrement l'implication du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous immunothérapie anticancéreuse.

Cette thèse souligne donc l'importance de l'innovation, de la collaboration et de l'engagement continu dans la recherche de solutions pour améliorer la qualité des soins pour les patients sous immunothérapie. En tant que professionnels de santé de proximité, le pharmacien d'officine se révèle comme un acteur essentiel dans cette prise en charge, bien que ses missions doivent encore être approfondies. En combinant les avancées technologiques avec une approche centrée sur le patient et une collaboration interdisciplinaire, nous pouvons aspirer à offrir à ces patients un accompagnement optimal pour améliorer leur qualité de vie. Les entretiens thérapeutiques émergent comme une piste prometteuse pour renforcer cette collaboration interprofessionnelle et garantir une prise en charge holistique des patients.

## ANNEXES

---

### QUESTIONNAIRE SUR LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITÉS PAR IMMUNOTHÉRAPIE

---

*Dans le but de l'obtention de mon diplôme de docteur en pharmacie, je réalise actuellement une thèse sur **le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement des patients sous immunothérapie anticancéreuse**. Ce questionnaire a été élaboré dans le but de recueillir des informations sur votre expérience personnelle. Vos réponses, traitées de **manière confidentielle**, seront d'une grande aide pour mon travail.*

*En vous remerciant chaleureusement d'avance pour votre précieuse contribution.*

*Claire DUPOUY*

#### 1. Combien de pharmacie d'officine fréquentez-vous ?

- ☐ Une seule                      ☐ Deux ou trois                      ☐ Je change régulièrement de pharmacie

#### 2. A quelle fréquence moyenne vous rendez-vous dans votre pharmacie ? \_\_\_\_\_

#### 3. Pour quelle(s) raison(s) avez-vous sollicité l'aide de votre pharmacien d'officine dans le cadre de votre traitement par immunothérapie ? (Plusieurs réponses possibles)

- ☐ Délivrance de médicaments en rapport avec mon immunothérapie
- ☐ Aide à la compréhension du traitement et de la maladie
- ☐ Gestion des effets indésirables et recherche de médicaments de confort
- ☐ Aide à mettre en place des mesures hygiéno-diététique en lien avec l'immunothérapie
- ☐ Soutien émotionnel
- ☐ Coordination avec d'autres professionnels de santé (demande de contact, aide pour la prise de rendez-vous, transmission d'informations entre professionnels de santé...)
- ☐ Aide pour la gestion des interactions médicamenteuses entre mon immunothérapie et d'autres médicaments (pris avec ou sans ordonnance)
- ☐ Autre (précisez : \_\_\_\_\_)
- ☐ Aucune sollicitation de mon pharmacien à ce propos

#### 4. Quels effets indésirables avez-vous rencontrés pendant votre traitement par immunothérapie ? Pour chaque effet indésirable rencontré, indiquez en entourant le chiffre correspondant l'impact sur votre vie quotidienne (1 signifie "pas du tout handicapant" et 5 signifie "extrêmement handicapant").

- ☐ Réactions cutanées (éruptions, rougeurs, démangeaisons, etc..) : 1 2 3 4 5
- ☐ Nausées et vomissements : 1 2 3 4 5                      ☐ Diarrhées : 1 2 3 4 5

- ☐ Douleurs abdominales : 1 2 3 4 5
- ☐ Perte d'appétit : 1 2 3 4 5
- ☐ Fatigue : 1 2 3 4 5
- ☐ Toux : 1 2 3 4 5
- ☐ Difficultés respiratoires et essoufflement : 1 2 3 4 5
- ☐ Douleurs articulaires ou musculaires : 1 2 3 4 5
- ☐ Maux de tête : 1 2 3 4 5
- ☐ Autre (précisez : \_\_\_\_\_)
- ☐ Aucun effet indésirable

**5. Parmi les effets indésirables que vous avez rencontrés, lesquels ont conduits à une demande de renseignements ou d'aide auprès de votre pharmacien d'officine ?**

- ☐ Réactions cutanées (éruptions, rougeurs, démangeaisons, etc..)
- ☐ Nausées et vomissements
- ☐ Diarrhées
- ☐ Douleurs abdominales
- ☐ Perte d'appétit
- ☐ Fatigue
- ☐ Difficultés respiratoires et essoufflement
- ☐ Toux
- ☐ Douleurs articulaires ou musculaires
- ☐ Maux de tête
- ☐ Autre (précisez : \_\_\_\_\_)
- ☐ Aucun

**6. Avez-vous eu recours à de l'automédication (médicaments pris sans ordonnance) au cours de votre traitement par immunothérapie ? (Plusieurs réponses possibles)**

- ☐ Oui sans avis extérieur
- ☐ Oui sur avis du pharmacien d'officine
- ☐ Oui sur avis d'autres professionnels de santé (précisez lesquels : \_\_\_\_\_)
- ☐ Non

Si oui, précisez quel(s) médicament(s) avez-vous utilisé(s) : \_\_\_\_\_

**7. Quelles sont vos attentes spécifiques concernant le rôle de votre pharmacien d'officine dans la gestion de votre traitement par immunothérapie ? (Plusieurs réponses possibles)**

- ☐ Qu'il me fournisse des explications supplémentaires sur ma maladie et mon traitement
- ☐ Qu'il me donne des conseils sur la nutrition et les habitudes alimentaires en lien avec mon traitement
- ☐ Qu'il me donne des recommandations sur l'activité physique pendant le traitement
- ☐ Qu'il soit un interlocuteur disponible en tant que professionnel de santé de proximité et accessible
- ☐ Qu'il me fournisse des informations sur les interactions médicamenteuses potentielles entre mon traitement par immunothérapie et d'autres médicaments
- ☐ Qu'il soit un soutien émotionnel disponible pour faire face aux aspects psychologiques du traitement
- ☐ Qu'il m'aide dans la gestion des effets indésirables et qu'il me conseille des soins de confort
- ☐ Qu'il puisse me recommander des produits de santé naturels ou en vente libre
- ☐ Qu'il m'oriente vers des ressources externes, telles que des groupes de soutien, des associations de patients, d'autres professionnels de santé...

☐ Qu'il joue le rôle de coordinateur entre les professionnels de santé pour garantir la continuité des soins (transmission des informations, résolution de problématiques liées au traitement...)

☐ Autre (précisez) : \_\_\_\_\_

**8. Selon votre expérience personnelle, quels sont les facteurs qui pourraient le plus limiter l'accompagnement des patients sous immunothérapie par le pharmacien d'officine ? (2 réponses maximum)**

☐ Mauvaise confidentialité

☐ Absence de suivi personnalisé

☐ Absence de coordination avec d'autres professionnels de santé

☐ Manque de temps

☐ Manque de connaissances

☐ Manque de formation spécifique sur l'immunothérapie

☐ Autre (précisez) : \_\_\_\_\_

**9. Auriez-vous été intéressés pour une mise en place d'entretien thérapeutique dans un espace confidentiel avec votre pharmacien d'officine pour discuter de votre immunothérapie ?**

☐ Oui

☐ Non, je préfère discuter de ces sujets avec mon médecin spécialiste

☐ Non, je ne considère pas les entretiens thérapeutiques comme nécessaire

**10. Avez-vous d'autres remarques à ajouter concernant votre expérience avec le traitement par immunothérapie ou le rôle du pharmacien d'officine dans votre prise en charge ?**

*Merci beaucoup d'avoir participé à ce questionnaire.*

*Claire DUPOUY*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2024 Mar 7]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
2. McCarthy EF. The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–8.
3. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)*. 2019 Jan;106(1):37–47.
4. Panorama des cancers en France\_2021.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 4]. Available from: [https://www.e-cancer.fr/pdf\\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France\\_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf)
5. Michielin O, Coukos G. La révolution de l'immunothérapie: armer notre corps pour vaincre le cancer. Lausanne: Favre; 2022.
6. Fang X, Guo Z, Liang J, Wen J, Liu Y, Guan X, et al. Neoantigens and their potential applications in tumor immunotherapy. *Oncol Lett*. 2022 Mar;23(3):88.
7. Société Française de Pathologie - 6. Histoire naturelle du cancer [Internet]. [cited 2024 Feb 15]. Available from: <https://www.sfpathol.org/564-manuel-6-histoire-naturelle-du-cancer.html>
8. Wirth TC, Kühnel F. Neoantigen Targeting-Dawn of a New Era in Cancer Immunotherapy? *Front Immunol*. 2017;8:1848.
9. Planet-Vie [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Immunothérapie et cancers. Available from: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pharmacologie/immunotherapie-et-cancers>
10. Inserm [Internet]. [cited 2024 Feb 16]. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
11. Gumusay O, Callan J, Rugo HS. Immunotherapy toxicity: identification and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Feb;192(1):1–17.
12. Habicht A, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2007 Oct 15;179(8):5211–9.
13. Surveillance immune antitumorale et échappement | Pr François GHIRINGHELLI [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-theranostic/1-mars-2013-copy/surveillance-immune-antitumorale-et-echappement>
14. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT*. 2018;
15. Lenfant L, Rouprêt M. Immunothérapie et cancer de la vessie : état des connaissances actuelles et perspectives futures. *Biol Aujourd'hui*. 2018;212(3–4):81–4.
16. Les cellules CAR-T | Gustave Roussy [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
17. Liu Y, Yan Q, Zeng Z, Fan C, Xiong W. Advances and prospects of mRNA vaccines in cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2024 Mar 1;1879(2):189068.

18. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*. 2018 Nov;24(11):1649–54.
19. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, Bakir MA, Moore DA, Hiley CT, et al. Neoantigen directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature*. 2019 Mar 1;567(7749):479–85.
20. Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma | NEJM [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2211437>
21. PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer | NEJM [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201445>
22. Neoadjuvant Immunotherapy for High-Risk, Resectable Malignancies: Scientific Rationale and Clinical Challenges | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/113/7/823/6081018?login=false>
23. ASCO 2023 — Tumeurs solides : l'immunothérapie néoadjuvante change la donne | Univadis [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. ASCO 2023 — Tumeurs solides : l'immunothérapie néoadjuvante change la donne. Available from: <https://www.univadis.fr/viewarticle/asco-2023-tumeurs-solides-l%25E2%2580%2599immunoth%25C3%25A9rapie-2023a1000cny>
24. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345–56.
25. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517–26.
26. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Apr 1;33(10):1191–6.
27. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):155–64.
28. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535–46.
29. Le Meur L, Haddad N, Landre T, Heidelberger V, Rousset L, Tang T, et al. Évaluation du schéma thérapeutique ipilimumab 1mg/kg+nivolumab 3mg/kg (Ip1/Nivo3) en « vie réelle » chez les patients atteints de mélanome évolué. Une étude monocentrique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2020 Dec 1;147(12, Supplement):A312.
30. Huo JL, Wang YT, Fu WJ, Lu N, Liu ZS. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 4];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.956090>

31. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):24–34.
32. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019 Apr 10;37(11):867–75.
33. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
34. Filippi AR, Dziadziuszko R, García Campelo MR, Paoli JB, Sawyer W, Díaz Pérez IE. DUART: durvalumab after radiotherapy in patients with unresectable, stage III NSCLC who are ineligible for chemotherapy. *Future Oncol Lond Engl*. 2021 Dec;17(34):4657–63.
35. Eisinger C, Muluneh B. Combined use of pembrolizumab and lenvatinib: A review. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2023 Sep;29(6):1461–6.
36. Lee CH, Shah AY, Rasco D, Rao A, Taylor MH, Simone CD, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul 1;22(7):946–58.
37. Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 1;41(1):22–31.
38. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894–905.
39. Daily Reporter [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. New routes of administration for immunotherapy. Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2022/editorial/can-new-routes-of-administration-have-a-place-in-the-application-of-immunotherapy>
40. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-label, Randomized, Noninferiority Trial of Subcutaneous Formulation of Nivolumab Versus Intravenous Nivolumab in Participants With Advanced or Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Systemic Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2024 Jan [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT04810078. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04810078>
41. Merck Sharp & Dohme LLC. A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 Aug [cited 2024 Jan 1]. Report No.: NCT04956692. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04956692>
42. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
43. Medina P, Jeffers KD, Trinh VA, Harvey RD. The Role of Pharmacists in Managing Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J Pharm Pract*. 2020 Jun;33(3):338–49.

44. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot JM, Liu HB, Zhan P, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Dec;6(Suppl 1):S8–20.
45. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *ImmunoTargets Ther*. 2017;6:51.
46. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2377–85.
47. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jan 1;10:1758835918764628.
48. FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/1/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
49. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freites-Martinez A, Sollena P, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):332–50.
50. 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:iv119–42.
51. Sibaud V, Lacroix M, Anghel D, Guillon B, Brugués AO, Pages C. Toxicités dermatologiques des traitements anticancéreux : approche synthétique: Dermatological toxicities of anticancer therapies: a synthetic approach. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. 2023 Jun 1;3(5, Supplement 1):S4–11.
52. Pages C, Deilhes F, Tauber M, Boulinguez S, Meyer N, Sibaud V. Gestion des toxicités cutanées sévères induites par l'immunothérapie : la place du dupilumab. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2020 Dec 1;147(12, Supplement):A337.
53. Vitiligo-like lesions developing upon immune checkpoint inhibition in advanced melanoma | Semantic Scholar [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Vitiligo-like-lesions-developing-upon-immune-in-Gr%C3%A4n-Emmerich/dc69c6e7d36e44bb4859d063d9b2da8643cb3c50>
54. Larsabal M, Marti A, Dousset L, Jacquemin C, Boniface K, Taieb A, et al. Vitiligo-like sous immunothérapie anti-PD1 cliniquement et biologiquement distinct du vitiligo spontané ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2017 Dec 1;144(12, Supplement):S313.
55. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3193–8.
56. CEPD\_toxicite.pdf [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: [http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD\\_toxicite.pdf](http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf)

57. Résumé des caractéristiques du produit - IMODIUM 2 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61651634&typedoc=R>
58. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;(38):13–9.
59. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*. 2017 Apr 14;21(1):89.
60. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti–Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 1;35(7):709–17.
61. Menz BD, Johnson JL, Gillard DF, Chong W, Ward MB. The Role of the Pharmacist in Optimizing Cancer Immunotherapy: A Retrospective Study of Nivolumab Adverse Events. *J Pharm Pract*. 2021 Jun 1;34(3):386–96.
62. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):583–9.
63. Cugnet Anceau C, Abeillon J, Maillet D, Borson-Chazot F, Disse E. Les dysthyroïdies sous immunothérapie anti-cancéreuse. *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Feb 1;107(2):262–71.
64. Jannin A, Merlen E, Do Cao C, Penel N. L'hypophysite auto-immune, complication des nouvelles immunothérapies anticancéreuses. *Bull Cancer (Paris)*. 2018 Mar 1;105(3):275–80.
65. Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, Hagopian WA, Martins R, Palmer JP, et al. Anti–PD-1 and Anti–PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jun 26;38(9):e137–8.
66. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of elevated transaminases in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Oct 3;14(10):1507–18.
67. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents - Suzman - 2018 - Liver International - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13746>
68. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019 Aug;37(22):1927–34.
69. Corticostéroïdes : faut-il les diminuer ou les arrêter avant l'immunothérapie ? | Edimark.fr [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.edimark.fr/dossiers/experiences-en-oncologie-thoracique/content/corticosteroides-faut-il-les-diminuer-ou-les-arreter-avant-immunotherapie>
70. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2872–8.

71. Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D, Wolchok JD, Wagstaff J, Dummer R, et al. Management of gastrointestinal (GI) toxicity associated with nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or IPI alone in phase II and III trials in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15\_suppl):9523–9523.
72. El Hazzaz R, Kfoury M, Lavaud P, Marabelle A, Champiat S, Mellas N, et al. Impact de l'utilisation de la corticothérapie systémique sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *Bull Cancer (Paris)*. 2021 Jun 1;108(6):635–42.
73. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljär M, Griph H, Kinhult S, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2017 May;66(5):581–92.
74. Haute Autorité de Santé - Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
75. FITCancer [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Accueil. Available from: <https://www.fitcancer.fr/>
76. Johnson DB, Reynolds KL, Sullivan RJ, Balko JM, Patrinely JR, Cappelli LC, et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities: systems-based approaches to improve patient care and research. *Lancet Oncol*. 2020 Aug 1;21(8):e398–404.
77. Carte-Imunno-finalisee-pour-FITC.pdf [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.fitcancer.fr/wp-content/uploads/2020/04/Carte-Imunno-finalisee-pour-FITC.pdf>
78. Aspiras A, Power NJ, Gonzalo MB. Survey analysis: Assessing the needs of immunotherapy patients, caregivers, and health care providers. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5\_suppl):135–135.
79. Naing A, Hajjar J, Gulley JL, Atkins MB, Ciliberto G, Meric-Bernstam F, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020 Dec 1;8(2):e001754.
80. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):491–503.
81. Myers G, Stevens J, Flewelling A, Richard J, London M. Evaluation and clinical impact of a pharmacist-led, interdisciplinary service focusing on education, monitoring and toxicity management of immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Jan 1;29(1):145–54.
82. PatientMonitoringChecklist.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.opdivohcp.com/assets/commercial/us/opdivo-hcp-pan-tumor/en/pdf/PatientMonitoringChecklist.pdf>
83. News CO. Tapering Protocols Needed To Manage Checkpoint Inhibitor AEs [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.ClinicalOncology.com/Current-Practice/Article/05-18/Tapering-Protocols-Needed-To-Manage-Checkpoint-Inhibitor-AEs/48704?ses=ogst>
84. yervoy-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf)
85. Uchiyama AAT, Silva PAIA, Lopes MSM, Yen CT, Ricardo ED, Mutão T, et al. Proton Pump Inhibitors and Oncologic Treatment Efficacy: A Practical Review of the Literature for Oncologists. *Curr Oncol*. 2021 Feb;28(1):783–99.

86. Kostine M, Mauric E, Tison A, Barnetche T, Barre A, Nikolski M, et al. Baseline co-mediations may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. 2021 Nov 1;157:474–84.
87. Esteves M, Rollason V, Groscurin O. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Médicale Suisse*. 2017;13(579):1782–6.
88. Deprescribing.org [Internet]. [cited 2024 Mar 7]. Algorithmes pour la déprescription. Available from: <https://deprescribing.org/fr/ressources-pour-les-patients-et-les-prestataires-de-soins-de-sante/deprescribing-algorithms/>
89. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017 May 1;63(5):354–64.
90. Coordination Ville-Hôpital | Portail ProInfosCancer [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.proinfoscancer.org/fr/page/coordination-ville-hopital>
91. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
92. Hébert G, Minvielle E, Di Palma M, Lemare F. Quelles sont les attentes de coordination et d'accompagnement des patients français atteints de cancer vis-à-vis de leur pharmacien de ville ? *Bull Cancer (Paris)*. 2018 Mar 1;105(3):245–55.
93. Butruille J, Garcia M, Chappaz L, Sefoudine I, Cirnat N, Breilh D. Place des professionnels de santé libéraux et notamment des pharmaciens d'officine dans la surveillance des effets indésirables des immunothérapies en ambulatoire. *Pharm Clin*. 2022 Dec 1;57(4):e130.
94. Abouchouar I, Hindlet P, Ratsimbazafy C, Fernandez C, Schwab C. Conciliation médicamenteuse et sécurisation de la transition hôpital–ville : enquête auprès des pharmaciens d'officine. *Ann Pharm Fr*. 2023 Sep 1;81(5):875–81.
95. Arrêté du 8 décembre 2015 fixant la liste des orientations nationales du développement professionnel continu des professionnels de santé pour les années 2016 à 2019.
96. 66T« Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé » : Évaluation de son implémentation. 2020;
97. Amiot J, Gahbiche A, Rochefolle A, Leclerc V. Étude ENFIPCO : Enquête nationale sur la formation des internes en pharmacie clinique oncologique. *Pharm Hosp Clin*. 2019 Dec 1;54(4):383–9.
98. Catalogue-2024-6.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 28]. Available from: <https://www.oncotask.fr/wp-content/uploads/2021/12/Catalogue-2024-6.pdf>
99. Article L4021-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031929691](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031929691)
100. Article R4235-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913662/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913662/)
101. CNOP [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Veiller à la compétence des pharmaciens. Available from: <https://www.ordre.pharmacien.fr/l-ordre/les-missions/veiller-a-la-competence-des-pharmaciens>

102. Mon espace santé - Vous avez la main sur votre santé [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://www.monespacesante.fr/>
103. matrice-habilitation.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://www.dmp.fr/documents/d/dmp/matrice-habilitation>
104. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie> [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>
105. Onco-Occitanie [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Accueil. Available from: <https://onco-occitanie.fr/>
106. Données de santé, messagerie électronique et fax [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/donnees-de-sante-messagerie-electronique-et-fax>
107. Agence du Numérique en Santé [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. MSSanté. Available from: <https://esante.gouv.fr/produits-services/mssante>
108. Plaquelette\_IO\_9PDS18\_HD0429.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: [https://www.msconnect.fr/wp-content/uploads/sites/21/2021/11/Plaquelette\\_IO\\_9PDS18\\_HD0429.pdf](https://www.msconnect.fr/wp-content/uploads/sites/21/2021/11/Plaquelette_IO_9PDS18_HD0429.pdf)
109. Fiches-OncoKare-Cross-Septembre-2022.pdf [Internet]. [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://www.msconnect.fr/wp-content/uploads/sites/21/2023/09/Fiches-OncoKare-Cross-Septembre-2022.pdf>
110. George GC, Buford A, Hess K, Piha-Paul SA, Zinner R, Subbiah V, et al. Cancer-Related Internet Use and Online Social Networking Among Patients in an Early-Phase Clinical Trials Clinic at a Comprehensive Cancer Center. JCO Clin Cancer Inform. 2018 Dec;2:1–14.
111. Immunotoon - Traitement des cancers par immunothérapie anti-tumorale [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.immunotoon.com/>
112. Jeu-de-cartes-effets-secondaires-immunotherapies.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.fitcancer.fr/wp-content/uploads/2020/04/Jeu-de-cartes-effets-secondaires-immunotherapies.pdf>
113. Découvrez le serious game Mon Immuno-Poumon et inscrivez-vous sur la plateforme pour accéder au jeu éducatif! [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.monreseau-cancerdupoumon.com/Dossier/Article/mieux-comprendre/les-traitements/limmunotherapie/decouvrez-le-serious-game-mon-immuno-poumon-et-inscrivez-vous-sur-la-plateforme-p?url=/mieux-comprendre/les-traitements/limmunotherapie/decouvrez-le-serious-game-mon-immuno-poumon-et-inscrivez-vous-sur-la-plateforme-p>
114. OMéDIT Bretagne [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Avenant 21 - Fiches de suivi patient. Available from: <https://www.omeditbretagne.fr/activites-et-thematiques/cancer/medicaments-anticancereux/avenant-21/>

---

## **RESUME en français**

La thèse présentée explore les défis et les avancées liés à la prise en charge des patients traités par immunothérapie anticancéreuse, en mettant l'accent sur le rôle émergent du pharmacien d'officine. L'immunothérapie a révolutionné le domaine de la cancérologie en introduisant une approche novatrice qui exploite la capacité naturelle du système immunitaire pour combattre le cancer. Mais l'immunothérapie entraîne avec elle de nombreux défis aussi bien pour les patients que pour les professionnels de santé. Face à la saturation des hôpitaux et aux déserts médicaux, les pharmaciens d'officine deviennent des acteurs clés pour un suivi régulier et personnalisé des patients. L'analyse des résultats d'un questionnaire mené auprès de 28 patients traités par immunothérapie anticancéreuse offre des informations clés sur leurs expériences, leurs attentes et leurs préoccupations en matière de prise en charge thérapeutique. Le questionnaire met également en lumière les obstacles qui limitent l'implication du pharmacien d'officine. La thèse propose des approches éducatives pour informer et autonomiser les patients sous immunothérapie. De même, de nouvelles actions sont mises en place pour aider le pharmacien d'officine à se former à ces nouvelles thérapeutiques, le soutenir dans son conseil et dans la gestion des effets indésirables ainsi que pour améliorer la coordination entre la ville et l'hôpital, indispensable pour une bonne continuité des soins des patients.

---

**Titre en Anglais :** The role of community pharmacists in the management of patients treated with cancer immunotherapy

---

**DISCIPLINE administrative :** Sciences pharmaceutiques

---

**MOTS-CLES :** Immunothérapie, pharmacien d'officine, prise en charge officinale

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté des sciences pharmaceutiques

Université Toulouse III

35 chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex

**Directeur de thèse :** Monsieur LE NAOUR Augustin

---

## **RESUME en anglais**

This thesis delves into the complexities and advancements surrounding the care of patients undergoing anti-cancer immunotherapy, with a particular focus on the emerging role of community pharmacists. Immunotherapy has revolutionized the field of oncology by introducing a groundbreaking approach that harnesses the immune system's inherent ability to combat cancer. However, immunotherapy brings with it a multitude of challenges for both patients and healthcare professionals. Amidst overburdened hospitals and healthcare deserts, community pharmacists are emerging as pivotal players in providing consistent and personalized patient monitoring. The analysis of the results of a questionnaire conducted with 28 patients treated with cancer immunotherapy provides key information on their experiences, expectations and concerns in terms of therapeutic management. The questionnaire also highlights the obstacles that limit the involvement of the community pharmacist. The thesis proposes educational approaches to inform and empower patients undergoing immunotherapy. Likewise, new actions are being put in place to help community pharmacists train in these new therapies, support them in their advice and in the management of adverse effects as well as to improve coordination between the city and the hospital. , essential for good continuity of patient care.

---