

Faculté de médecine et médecine dentaire

**Analyse prospective et
rétrospective du devenir des
patients ayant bénéficié d'un
traitement par Nivolumab au CHU
UCL Namur.**

Auteure : Alette d'Hoop
Promoteur : Pr. D'Hondt
Lecteur·rices : Dr. Goeminne, Pr. d'Hondt, Pr. Humblet
Année académique 2019-2020
Master [180] de médecine à finalité spécialisée

TABLE DES MATIERES

LEXIQUE	3
REMERCIEMENTS	4
LE PLAGIAT	4
ABSTRACT (FR)	5
<i>Introduction</i>	5
<i>Méthode</i>	5
<i>Résultats</i>	5
<i>Conclusion</i>	5
ABSTRACT (ENG)	6
<i>Introduction</i>	6
<i>Method</i>	6
<i>Results</i>	6
<i>Conclusion</i>	6
INTRODUCTION	7
AVANT-PROPOS	7
EPIDÉMIOLOGIE	10
OBJECTIF DE L'ÉTUDE	10
MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE	12
TYPE D'ÉTUDE	12
SUJETS CONCERNÉS	12
CRITÈRES D'INCLUSION, D'EXCLUSION ET D'ABANDON	12
COLLECTE ET MÉTHODE D'ANALYSE DES DONNÉES	13
ÉTHIQUE	13
RÉSULTATS	14
DISCUSSION	26
BIBLIOGRAPHIE	31
DOCUMENTS ANNEXES	34
ANNEXE 1 : DOCUMENT DE CONSENTEMENT AU PATIENT	34
ANNEXE 2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS REJETÉES DE L'ÉTUDE	37

LEXIQUE

BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
EMA	European Medicine Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drugs Administration
FR	Facteur de risque
HR	Hazard Ratio/ Rapport de risque
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IL	Interleukine
INF-γ	Interféron gamma
NA	Pas d'information
NSCLC	Cancer bronchique non à petite cellule
NVM	Nivolumab
NVM STOP	Arrêt du Nivolumab
OR	Odds Ratio/ Rapport de cotes
PD1	Programmed-death 1
PDL1	Ligand Programmed-death 1
SCLC	Cancer bronchique à petite cellule
SD	Ecart-type
UAP	Unité de paquet-année

REMERCIEMENTS

Trois ans après l'initiation de mon projet, un mémoire en a découlé. Ceci, grâce à des aides précieuses avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer tout au long de ce parcours.

Parmi ces derniers, je retiens tout d'abord mon promoteur, le Professeur Lionel D'Hondt. Après m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie en 3eme bachelier de Médecine à l'Université de Namur, il m'a épaulée, guidée et encadrée tout au long de cette étude.

Je remercie le Pr. Yves Humblet, président du jury, pour l'intérêt et le temps consacré à l'évaluation de ce mémoire. Je remercie également mes co-promoteurs, le Professeur Sebahat Ocack ainsi que le Docteur Jean-Charles Goeminne, pour leur aide et leurs conseils et tout au long de la réalisation de ce travail.

De plus, ma gratitude va au personnel de la firme pharmaceutique Bristol-Myers Squibb (BMS) pour leur disponibilité à répondre à mes demandes et à me fournir la documentation scientifique nécessaire.

Je témoigne aussi toute ma reconnaissance à Maxime Regnier pour l'analyse statistique des données, à Frédéric Bellemans pour les démarches vis-à-vis des Comités d'Ethique ainsi qu'aux secrétaires du CHU UCL Namur site Godinne pour leurs gentillesse et leurs appuis dans les tâches administratives.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour leurs soutien et assistance dans ce travail parfois laborieux mais surtout gratifiant.

LE PLAGIAT

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain.

ABSTRACT (FR)

INTRODUCTION

Depuis la mise sur le marché du Nivolumab en juin 2015, ses indications et son utilisation se sont développées de manière importante. Cette étude documente et analyse les profils des patients traités au sein du CHU UCL Namur, les causes d'arrêt du traitement et leur influence sur la survie.

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude d'observation prospective et rétrospective des dossiers médicaux de 88 patients traités par Nivolumab au sein du CHU UCL Namur sites de Godinne et de Sainte-Elisabeth. La cohorte a été divisée en deux sous-groupes pour certaines analyses ; l'une ayant arrêté le traitement pour cause de progression tumorale, l'autre pour une autre raison (toxicité, dégradation de l'état général, etc.)

RÉSULTATS

Avec un suivi médian de 20,5 mois, la survie médiane de la cohorte complète est de 12,5 mois (range: 6,1-22,1) après l'initiation du traitement. Selon la cause d'arrêt du Nivolumab, la survie médiane est meilleure pour les patients qui l'ont arrêté pour progression tumorale (13,4 mois) que pour une autre cause (4,5 mois), ($p=0,074$). Concernant la durée de traitement, la médiane globale est à 3,4 mois (range: 2,5-5,4) et de respectivement 2,9 mois (range: 2,3-3,1) et 2,1 mois (range: 1,2-5,9) pour les deux sous-groupes ($p=0,84$) avec un suivi médian du temps de traitement de 24,2 mois. Dans notre population de patients, il n'a pas été possible de montrer que certains facteurs de risques (FR) précipitaient l'arrêt du Nivolumab ni ne favorisaient la survenue d'effets secondaires (études du HR et OR : $p>0,05$ pour chaque FR, IC 95%). Enfin, parmi les 12 effets secondaires étudiés, seule la dyspnée développée lors du traitement par Nivolumab engendre son arrêt prématuré ($p= 0,00017$).

CONCLUSION

De cette étude ressort un élément majeur : en comparant les causes d'arrêt du Nivolumab, la progression tumorale en est la principale et semble corrélée à un meilleur taux de survie. De plus, on constate que les toxicités développées sont majoritairement de bas grade et que l'arrêt précoce du traitement s'avère empêcher le développement d'effets secondaires significatifs. Enfin, aucune des caractéristiques étudiées n'a eu d'impact significatif sur le traitement en terme d'efficacité.

ABSTRACT (ENG)

INTRODUCTION

Since the release on the market of Nivolumab on June 2015 on the market, its indications and utility have exponentially risen. The present study documents and analyses the cross-section of patients treated at the CHU UCL Namur, the causes of treatment stop and their influence on survival.

METHOD

This is a prospective and retrospective observational study of the medical records of 88 patients treated with Nivolumab in the CHU UCL Namur site Godinne and Sainte-Elisabeth. The study divided the cohort in two groups; one has stopped treatment because of tumour progression, the second because of another reason (side effects, deterioration of general health status, etc.)

RESULTS

With a follow up of 20,5 months (range: 6,1-22,1) the mean survival of the cohort is 12,5 months after the initiation of treatment. Depending on the reason of the treatment stop (progressive disease or other reason), the median survival is respectively 13,4 and 4,5 months ($p=0,074$). Regarding the treatment time, the median of all patients is 3,4 (range: 2,5-5,4) months and respectively 2,9 (range: 2,3-3,1) and 2,1 (range: 1,2-5,9) months for both groups ($p=0,84$) with a median treatment time follow up of 24,2 months. We were neither able to demonstrate that risk factors (RF) would precipitate the discontinuation of Nivolumab nor promote the onset of side effects (HR et OR study : $p>0,05$ for each RF, CI 95%). Finally, apart from dyspnoea ($p=0,00017$), the presence of side effects doesn't seem to hasten the discontinuation of Nivolumab.

CONCLUSION

A major feature of this study is that the main cause of Nivolumab discontinuation, which is tumour progression, appears to be correlated with improved survival. In addition, most of the toxicities developed are of low grade and early discontinuation of treatment prevents from the development of significant side effects. Finally, no characteristics had a significant impact on the treatment in term of efficiency.

INTRODUCTION

AVANT-PROPOS

C'est en 1798 qu'Edward Jenner devint le pionnier de l'immunothérapie en étudiant l'immunité contre la variole. A cette époque, ce concept était limité à l'étude des vaccins et des médicaments. Ce n'est qu'en 1891 que l'immunothérapie entra dans le domaine de la lutte contre le cancer grâce aux travaux du chirurgien William B. Coley qui injecta du streptocoque chez un patient atteint d'un cancer en phase terminale (1). En effet, il avait observé qu'une infection post-opératoire augmentait la réponse clinique d'une tumeur.(2)

Malgré l'intérêt de ces observations, en raison des connaissances physiologiques de l'époque, ceci ne déboucha sur aucune avancée thérapeutique importante. C'est plus d'un siècle plus tard que, grâce aux avancées technologiques et découvertes scientifiques, l'on pût exploiter pleinement ce concept de réponse immunitaire contre le cancer. "Nous sommes aujourd'hui à l'aube d'une vaste révolution, qui va nous faire enfin atteindre le but de cibler la pléthore des mutations qu'implique le cancer grâce à l'immunothérapie" écrit Laszlo Radvanyi, chercheur en oncologie de l'institut ontarien, dans le Nature Médecine en 2018. (3)

En effet, deux chercheurs en immunologie furent couronnés du prix Nobel de physiologie et de médecine en 2018. Parmi eux figure Tasuku Honjo qui, en 1992, fit la découverte du récepteur Programmed-Death 1 (PD1) à la surface des lymphocytes T. Quelques années plus tard, suite à plusieurs études précliniques, il mit en évidence son intérêt dans la lutte anti-cancéreuse (2).

LE NIVOLUMAB, UN ANTICORPS MONOCLONAL

Principe de l'immunothérapie anticancéreuse

On distingue trois phases dans le processus immunitaire anti-tumoral : l'élimination, l'équilibre et l'échappement (4). Ce procédé appelé immuno-édition du cancer a pour particularité de pouvoir tant supprimer que promouvoir un processus tumoral (5). A travers ses acteurs, chacune des phases de ce mécanisme constitue le centre de l'attention des recherches dans la lutte contre le cancer.

La phase d'élimination a un rôle préventif. En effet, l'immunosurveillance consiste premièrement à détruire les cellules tumorales en repérant les antigènes tumoraux exprimés à leurs surfaces. Deuxièmement, elle éradique les virus susceptibles de favoriser un processus tumoral. Enfin, elle résout rapidement l'apparition d'un environnement inflammatoire qui pourrait s'avérer favorable à la genèse tumorale(6). Ceci est médié par les systèmes immunitaires inné et adaptatif liés notamment

aux lymphocytes, à l'Interféron gamma (INF- γ), aux cellules dendritiques, au système Fas/Fas-ligand etc. (7)

Néanmoins, certaines cellules mutées passeront au travers des mailles du filet. On entre alors en phase d'équilibre dans laquelle le système immunitaire ne fera que contrôler la croissance des cellules tumorales (7). Ce mécanisme n'est pas bien connu. Il s'agirait d'un état d'équilibre entre des mécanismes anti-tumoraux liés entre autre à l'Interleukine 12 (IL-12) et à l'INF- γ et des cytokines pro-tumorales telles que l'IL-10 et l'IL-23. Lors de cette phase, le système immunitaire adaptatif est indispensable au maintien de la latence de la tumeur. (8)

Cette homéostasie peut être rompue à tout moment par une suppression des systèmes de défense, aboutissant à la phase d'échappement. Plusieurs acteurs sont en cause. On dénombre premièrement les lymphocytes T régulateurs (Treg), les cellules myéloïdes et les macrophages qui inhibent les réponses des Lymphocytes T. Ensuite, les lymphocytes T vont eux-mêmes limiter leurs propre fonctionnement en exprimant deux mécanismes de contrôle, à savoir l'interaction entre le cytotoxique T-Lymphocyte Associated Protein 4 et B7 (CTLA4-B7) et celle du Programmed-Death 1 avec son ligand (PD1-PDL1). Enfin, un dernier mécanisme connu est l'expression de facteurs immunosuppresseurs tels que le Transforming Growth Factor beta (TGF- β) et l'IL-10. La tumeur évoluera ainsi vers un stade cliniquement détectable. (5)

Enfin, un microenvironnement tumoral, créé en partie par le système immunitaire lui-même, participera au maintien et à la croissance de la tumeur. Parmi ses acteurs, on retrouve des macrophages capables de promouvoir la vascularisation ainsi que d'inhiber les lymphocytes T, des neutrophiles avec une action pro-tumorale et stimulant les cellules souches, des facteurs micro-environnementaux capables de limiter l'action des lymphocytes T cytotoxiques etc. (9) Ceci aboutira à un processus inflammatoire chronique (10), à la suppression de processus anti-tumoraux ainsi qu'à une sélection de variants peu immunogènes. (4)

C'est à cette étape qu'intervient l'immunothérapie anti-cancéreuse. Les deux principaux avantages potentiels de cette thérapie sont la durabilité potentielle de l'activité et la spécificité supérieure aux anti-tumoraux traditionnels tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. En effet, ce mécanisme a pour but de stimuler les lymphocytes T propres aux antigènes tumoraux en empêchant leurs inhibition. Ensuite, elle utilise la mémoire immunitaire afin d'optimiser la réponse du système adaptatif lors des prochaines rencontres avec des cellules néoplasiques et ce, même après l'arrêt du traitement. (11)

MÉCANISME D'ACTION

Le Nivolumab est un anticorps monoclonal humain anti-PD1 de type IgG4 (immunoglobuline de type G4). Il a pour but de maintenir la réponse immunitaire anti-tumorale en bloquant l'interaction entre les ligands PDL1 ou PDL2 et le récepteur PD1 situé à la surface des lymphocytes T.

En effet, comme illustré sur la figure 1, le lymphocyte T est activé lorsque son antigène de surface est reconnu par un T-Cell Receptor (TCR) propre à une cellule présentatrice d'antigène, une cellule tumorale ou une cellule de l'environnement tumoral. Ceci permettra la destruction de la cellule tumorale. Afin de limiter son activation, le lymphocyte T exprimera dans un second temps le récepteur PD1. L'association de ce récepteur avec son ligand actionnera une cascade de signalisation aboutissant à une diminution de l'expression de cellules pro-inflammatoires et de cytokines.

A l'inverse, un anticorps anti-PD1 interrompra la liaison entre PD1 et PDL1 et le lymphocyte T restera actif. (12)

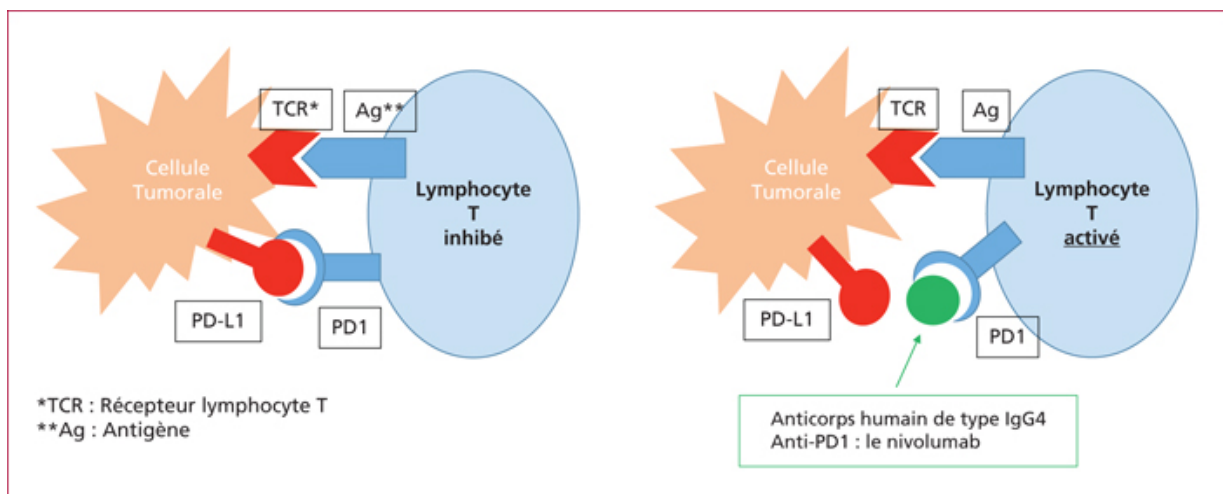


Figure 1: mécanisme d'action du Nivolumab. (13)

L'interaction de PD1 avec PDL1 ou PDL2 a initialement pour but de réguler à la baisse les molécules anti-apoptotiques et les cytokines pro-inflammatoires. Ceci permet d'éviter des réactions immunitaires disproportionnées et d'arrêter le processus une fois l'agression neutralisée. En inhibant ce mécanisme d'action par le Nivolumab, on peut cependant aboutir à des toxicités immuno-induites par le biais d'une hyper-activation des lymphocytes T. De plus, suite au mécanisme de durabilité comme décrit ci-dessus, ces toxicités pourront également se révéler à long terme même après l'arrêt du traitement, dans un délai de plusieurs mois voire de plusieurs années. (14, 15)

EPIDÉMIOLOGIE

Le Nivolumab a été approuvé par l'European Medicine Agency (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) en juin 2015 et est remboursé en Belgique depuis 2017.

Il est actuellement indiqué pour le traitement du carcinome bronchique non à petite cellule, du mélanome, du carcinome rénal, de la maladie de Hodgkin, du cancer épidermoïde de la tête et du cou ainsi que du carcinome urothélial. (16)

Selon le laboratoire pharmaceutique BMS, environ 1200 personnes bénéficient du Nivolumab mensuellement, toute indication confondue, en Belgique.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Depuis la mise sur le marché de cette nouvelle thérapie, un grand nombre de succès ont été rapportés dans la littérature médicale. Pour exemple, un article de recherche clinique du New England journal of Medicine de juillet 2018 est repris dans les propos du Professeur Thierry Pieters, Pneumo-oncologue aux Cliniques universitaires Saint-Luc : « Les données de survie à 5 ans d'une centaine de patients admis dans une étude de phase 1 avec un anti-PD1 est à 16% à opposer aux 6% attendus. Clairement, l'immunothérapie apporte un nouvel espoir aux malades du cancer du poumon {...} ». Dans ce même article, on peut également lire les explications du Professeur Bart Neyns, Chef de Service d'Oncologie Médicale de l'UZ Brussel à propos du mélanome « Les derniers résultats des études cliniques et des patients sous traitement dépassent toutes nos attentes. La tumeur a régressé chez environ 40% des patients traités et a disparu chez 10-15% d'entre eux. {...} » (17)

Cependant, il y a moins d'études qui se sont centrées sur les toxicités et la non-efficacité de ce traitement dans la littérature médicale. La finalité de ce mémoire de recherche clinique consiste donc à évaluer et documenter le taux et les causes d'arrêt du Nivolumab dans le cadre du traitement des tumeurs solides. Les intérêts de ces rapports statistiques sont multiples :

Premièrement, ils permettront de montrer l'impact du Nivolumab sur la survie de patients traités pour cancer solide non sélectionnés, issus de la pratique médicale de tous les jours, dans la lutte contre les cancers solides. Ceci, en analysant la survie globale et la durée de traitement pour la cohorte entière ainsi qu'en détaillant des sous-groupes ayant des caractéristiques communes.

De plus, il serait intéressant d'identifier des caractéristiques influençant la réponse au traitement et le développement de toxicités. Ceci, afin d'améliorer les critères de sélection des candidats au Nivolumab et de renforcer le suivi chez les patients à risque de développer des effets secondaires. En effet, une

étude multi-centrique publiée en avril 2019 comparant les patients réfractaires au Nivolumab à ceux ne l'étant pas a permis d'identifier certaines différences entre ces deux sous-groupes. Bien que les résultats soient non-significatifs, cette étude souligne que les patients réfractaires au Nivolumab ont eu recours à moins de lignes de traitement au préalable ($p=0,013$), ont plus de métastases osseuses ($p=0,063$) et un faible statut de performance (PS) à l'initiation du Nivolumab ($p<0,0001$). (18)

Enfin, l'émergence de toxicités liées directement à la perfusion ou à des effets immuns limite également la pratique de cette thérapie. L'étiologie primordiale est, comme nous l'avons déjà vu, une hyper-activation de la réponse immunitaire des cellules T suite à la thérapie. N'étant pas spécifiquement contre tissu tumoral, elle va également agir contre les tissus sains et va, par conséquent, dérégler l'homéostasie tissulaire normale (19). Sur base de statistiques, le but de ce travail est d'évaluer l'apparition ainsi que la gravité des toxicités en fonction de la dose du médicament reçue et du profil des patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE

TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude d'observation prospective et rétrospective du devenir des patients atteints de cancer solide (ORL, mélanomes, reins, vessie, poumons, ...) traités par Nivolumab ainsi que la documentation et l'analyse des causes d'interruption de traitement.

D'une part, l'étude analyse la cohorte entière. D'autre part, elle compare deux sous-groupes préétablis selon la cause d'arrêt du Nivolumab.

Il s'agit d'une analyse de dossiers médicaux ; aucune intervention ni expérimentation n'a été subie par les patients.

SUJETS CONCERNÉS

L'étude comporte 88 patients.

Il s'agit des patients traités par Nivolumab au sein du CHU UCL Namur site Godinne et Ste-Elisabeth.

Concernant les 50 patients du site Godinne, ceux-ci ont été identifiés grâce au logiciel de prescription des traitements anti-cancéreux. Celui-ci a permis d'identifier tous les patients qui ont reçu du Nivolumab depuis sa mise à disponibilité jusqu'à mai 2018. Les patients du site Sainte-Elisabeth proviennent, eux, d'une base de données exhaustive préétablie en 2015-2016 et concerne 40 patients traités par Nivolumab dans cet hôpital.

CRITÈRES D'INCLUSION, D'EXCLUSION ET D'ABANDON

Le premier critère d'inclusion consiste à être prêt et capable de donner son consentement. En cas de décès, aucun consentement ne sera requis.

Le second exige que les patients aient une tumeur solide pour laquelle ils ont bénéficié d'au moins une dose de Nivolumab.

Troisièmement, cette étude n'inclut que des patients masculins ou féminins majeurs. Les enfants ont été exclus.

Les patients exclus sont ceux qui ont refusé leurs inclusion ainsi que ceux qui ont été exposés à d'autres classes d'immunothérapie que le Nivolumab durant leurs prise en charge thérapeutique.

COLLECTE ET MÉTHODE D'ANALYSE DES DONNÉES

Une fois les patients identifiés, le dossier médical de chacun d'eux figurant dans le logiciel Omnipro a été analysé. Les informations recueillies ont ensuite été introduites dans une base de données Excel créée selon des critères pré-établis en concertation avec mon promoteur.

Les données d'intérêt retenues sont les caractéristiques générales du patient (sexe, âge, facteurs de risque, antécédents, etc.), celles de la tumeur (type, localisation, mutations, stade, etc.), ainsi que celles du traitement de la tumeur (nombre de lignes de traitement reçues, types de traitement, date et durée des traitements, etc.). Elles sont également constituées d'un descriptif du traitement (schéma, date de progression/régression/stabilité, cause d'arrêt ou d'interruption, etc.), d'une énumération des effets secondaires induits par le Nivolumab (classifiés selon le grade et le nombre de cycles nécessaire à leur apparition), ainsi que du statut du patient et de la date de dernier contact.

Le choix des toxicités à analyser a été établi à partir de la liste des effets indésirables du Nivolumab en monothérapie rédigée par l'EMA.

Afin de standardiser les résultats, les critères RECIST 1.1 ont été appliqués pour évaluer la réponse tumorale et les critères CTCAE 4.0 pour classifier les effets secondaires selon leurs grades.

L'analyse des données a été réalisée par Maxime Regnier, biostatisticien du CHU UCL Namur site Godinne. Les courbes de survie (Kaplan-Meier et risques compétitifs) et les régressions logistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R.

ETHIQUE

L'étude a été évaluée et acceptée par les Comités d'Ethique du CHU UCL Namur site Godinne ainsi que celui du site Sainte Elisabeth le 19 juin 2018.

La gestion des données a été établie de manière anonyme et encodée dans un tableau Excel sécurisé.

L'accord des patients a été collecté grâce à un courrier contenant une enveloppe pré-timbrée, une lettre d'introduction explicative et un document de consentement propre à chaque site pour sujets majeurs, à compléter et à signer par chaque patient. (Annexe 1)

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

L'étude compte 88 patients (57 hommes et 31 femmes) et un patient perdu de vue. La majorité des patients (60%) ont entre 61 et 80 ans. La base de données a été clôturée en mai 2018. A cette époque, 84% (n= 74 dont 33 patients décédés) des patients avaient arrêté le Nivolumab et 16% (n=14) étaient encore en cours de traitement. (Tableau 1)

Au sein des caractéristiques récoltées, certaines sont rejetées de l'étude car elles sont absentes ou sous-représentées. On compte parmi celles-ci des antécédents familiaux de cancer, certains types de cancers et des statuts génétiques tumoraux. (Annexe 2)

Les facteurs de risques pris en compte sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète de type 2, l'obésité, les troubles polyvasculaires et la BPCO. Si on divise la cohorte selon le nombre de facteurs de risques présentés par personne, on observe 39% (n= 34) avec 0 FR, 30% (n=26) avec 1 FR, 19% (n= 17) avec 2 FR, 6% (n=5) avec 3 FR , 2% (n=2) avec 4 FR et enfin 4,5 % (n=4) des patients chez qui ces données sont manquantes.

La consommation et la dépendance aux boissons alcoolisées ainsi qu'au tabac ont également été pris en compte. 60% (n=53) des patients ne boivent pas d'alcool ou ne sont pas alcoolo-dépendant, 20% (n=18) des patients sont alcooliques ou l'ont été par le passé et 19% (n=17) ont un statut alcoolique inconnu. Concernant le tabagisme, on dénombre 25% (n=22) de non-fumeurs, 72% sont fumeurs anciens ou actuels (n=24 patients fumant moins de 40 UAP et n=28 patients fumant plus de 41 UAP) et le statut tabagique de 3% (n=3) des patients est inconnu.

Le type de tumeur solide n'a pas été un critère restrictif. Dans notre population, on retrouve principalement des cancers bronchiques (72% : n=54 NSCLC et n=10 SCLC) mais également des cancers rénaux (10%, n=9) et des cancer urothéliaux (3,5%, n=3). Lors de l'instauration du Nivolumab, 71% (n=63) présentaient des métastases, 24% (n=21) des patients n'en avaient pas et chez 4% (n=4) des patients le statut métastatique n'était pas connu. Deux caractéristiques moléculaires tumorales ont été retenues, à savoir le statut ALK et le statut EGFR. Enfin, on dénombre uniquement un quart des patients avec un ou plusieurs antécédents oncologiques (n=22).

Le temps médian entre le diagnostic et le traitement par Nivolumab est de 16,4 mois (range : 1, 8-157,9 mois) avec une forte variation au sein de la population (SD=30,6). En ce qui concerne le nombre de lignes de traitements administrées avant l'instauration du Nivolumab, il y a moins de variations entre les patients. En effet, on compte pour médiane 3 lignes thérapeutiques (range : 1-10).

		NVM ON		NVM OFF	
		%	NOMBRE	%	NOMBRE
AGE	20-40 ans	1	1	0	0
	41-60 ans	23	19	8	7
	61-80 ans	57	48	6	5
	>80 ans	8	7	1	1
GENRE	Homme	61	51	8	7
	Femme	29	24	7	6
NOMBRE DE FR	0	38	32	2	2
	1	24	20	7	6
	2	17	14	4	3
	3	5	4	1	1
	4	2	2	0	0
ALCOOL	Aucun/ non-dépendant	53	44	11	9
	Alcoolisme ancien/actuel	17	14	5	4
TABAC	Non-fumeur	23	19	4	3
	Tabagisme ancien	40	34	7	6
	Tabagisme actuel	23	19	5	4
UAP	0	23	19	4	3
	<40	24	20	5	4
	>40	17	14	5	4
ATCD ONCOLOGIQUE	Aucun	69	58	9	8
	Un ou plusieurs	20	17	6	5
CANCER BRONCHIQUE		65	55	11	9
TYPE DE CANCER BRONCHIQUE	NSCLC	54	45	11	9
	SCLC	12	10	0	0
CANCER UROTHELIAL		1	1	2	2
CANCER RENAL		8	7	2	2
EGFR	Muté	2	2	2	2
	Non-muté	32	27	8	7
ALK	Muté	1	1	1	1
	Non-muté	30	25	3	3

Tableau 1: Caractéristiques des patients retenues dans l'étude.

EVOLUTION TEMPORELLE DE LA SURVIE ET DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Ci-dessous, deux courbes de Kaplan-Meier nous permettent d'analyser l'efficacité du traitement.

La première courbe (figure 2) décrit la probabilité de survie des patients de l'instauration du Nivolumab à 36 mois de ce traitement. Elle prend en compte tous les patients de l'étude (n=88). Le taux de survie est de 40% (n=35) à 1 an et de 15% (n=13) 2 ans après l'initiation du traitement. La survie médiane pour la cohorte est de 12,9 mois (range: 6,1-22,1).

La deuxième courbe (figure 3) décrit également la survie globale en fonction du nombre de mois de traitement. Après avoir retiré de la cohorte les cas d'arrêt de traitement pour cause de décès (n=11), elle a été divisée en deux groupes. L'un ayant arrêté le traitement pour progression tumorale (n= 48) et l'autre ayant arrêté le traitement pour une autre raison (n= 28) (stabilité tumorale, toxicité, souhait d'interruption de traitement, absence de bénéfice clinique, altération de l'état général et changement d'hôpital).

La survie médiane respective des deux groupes est de 13,4 mois (range: 6,1-24,2) pour le premier et 4,5 mois (range: 2,4-12,9) pour le second. L'analyse statistique n'a pas pu démontrer de différence significative entre les deux variables ($p=0,074$) mais on observe une tendance de meilleure survie pour les cas d'arrêt pour progression tumorale.

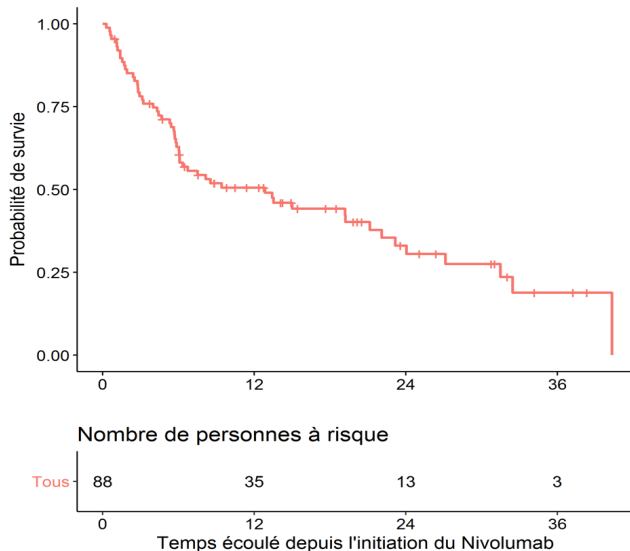


Figure 2: Probabilité de survie en fonction du temps écoulé depuis l'initiation du Nivolumab (mois)

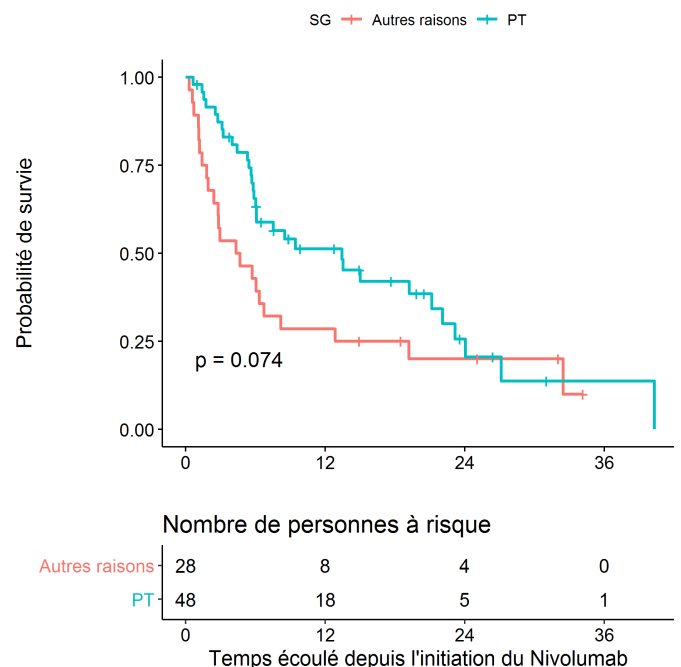


Figure 3: Probabilité de survie en fonction du temps écoulé depuis l'initiation du Nivolumab pour les patients ayant arrêté le traitement pour progression tumorale (PT) et pour autres causes d'arrêt (Autres raisons).

La figure 4 représente l'évolution du pourcentage de patients sous traitement en fonction du temps. Elle a été définie entre le début du traitement et son arrêt ou un décès. Tous les patients n'ont pas été suivis jusqu'à 36 mois. En effet, le suivi médian du traitement de la cohorte est de 24,2 mois (range: 16,4-38) et la durée médiane de traitement de 3,4 mois (range: 2,5-5,3). Lors de la collecte des données, 14 patients étaient encore sous Nivolumab (lignes perpendiculaires) et 74 patients avaient arrêté le traitement ou étaient décédés (lignes horizontales). Il n'y a pas d'information au-delà du moment du recueil et du gel de la base de données pour les 14 premiers patients, ils sont donc considérés comme exclus-vivants.

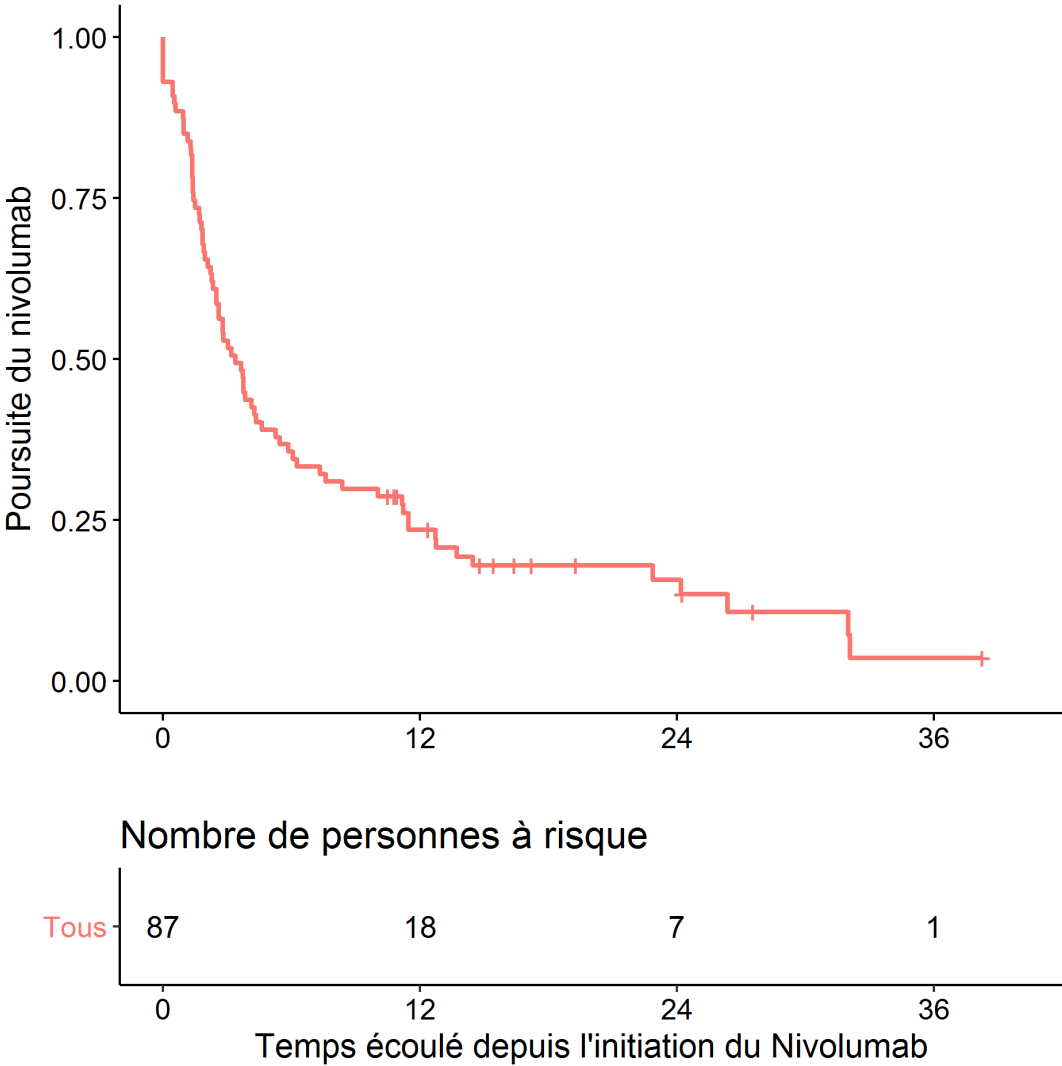


Figure 4: Poursuite du Nivolumab en fonction du temps écoulé depuis son initiation pour la cohorte entière.

Afin d'analyser plus en détail le taux d'arrêt du traitement, la figure 5 divise la cohorte de façon identique à la figure 3, c'est à dire selon la cause d'arrêt du Nivolumab et en ne tenant pas compte des arrêts de traitement engendrés par un décès (n=11).

Globalement, nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes (p= 0,84). Le temps médian de traitement pour les patients ayant arrêté pour « autres raisons » est de 2,1 mois (range :1,2-5,9) et de 2,9 mois (range :2,3-4,1) pour ceux ayant arrêté pour cause de « progression tumorale ».

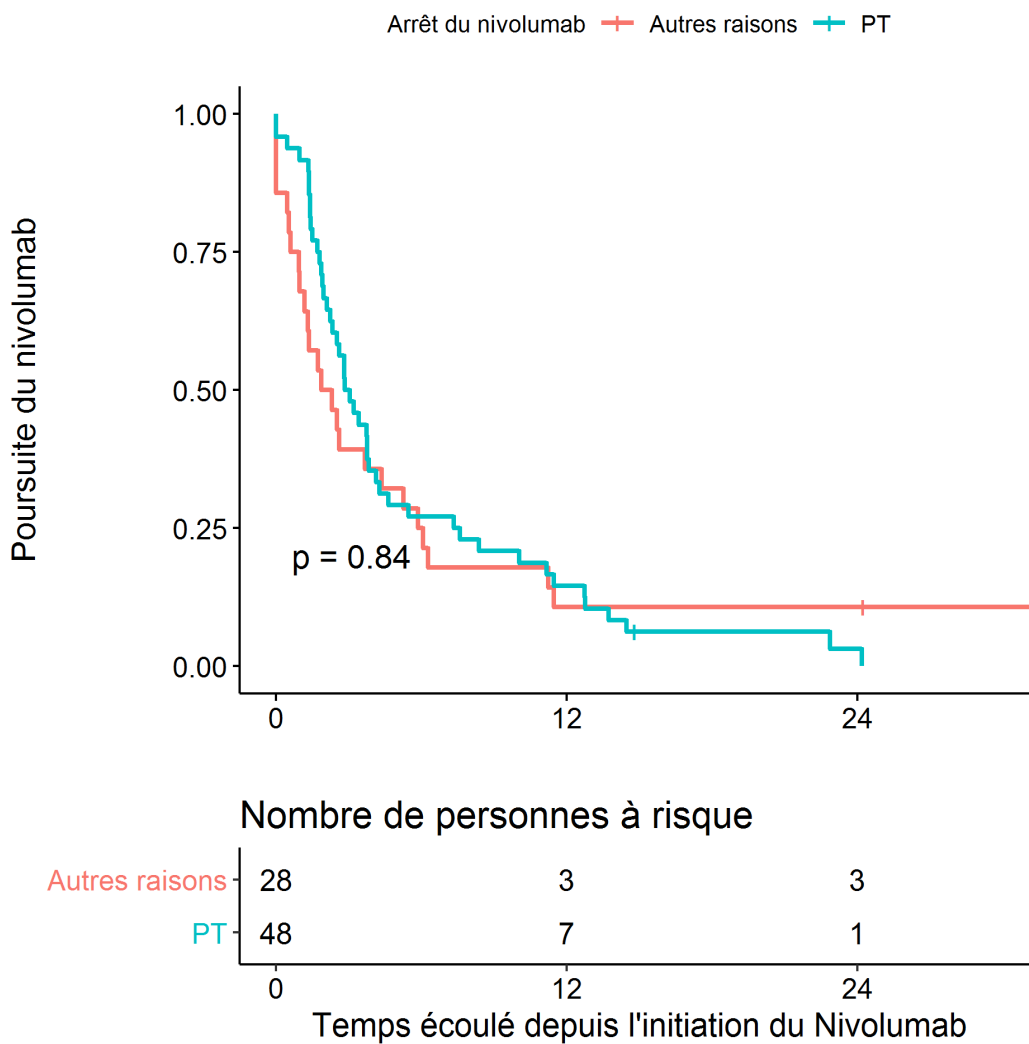


Figure 5: Comparaison de la poursuite du Nivolumab en fonction du temps écoulé depuis son initiation selon la cause d'arrêt du traitement: progression tumorale (PT) et pour autres causes (autres raisons : stabilité tumorale, toxicité, souhait d'interruption du traitement, absence de bénéfice clinique, altération de l'état général, changement d'hôpital).

EFFETS SECONDAIRES- DÉNOMBREMENT

Ci-dessous figurent deux histogrammes représentant, d'une part, les effets secondaires retenus dans l'étude (figure 6) et, d'autre part, ceux n'ayant pas été retenus en raison de leur faible prévalence (figure 7).

Dans la cohorte entière, le Nivolumab n'a engendré aucun effet secondaire chez 28% (n=25) des patients durant la période d'observation.

Parmi les effets secondaires retenus, on note principalement la fatigue, l'anorexie, ainsi que l'arthralgie. Toutes toxicités confondues, la proportion des événements est principalement de grade 1 (67%), ensuite de grade 2 (28%) et enfin de grade 3 (5%). Aucun grade 4 n'a été rapporté.

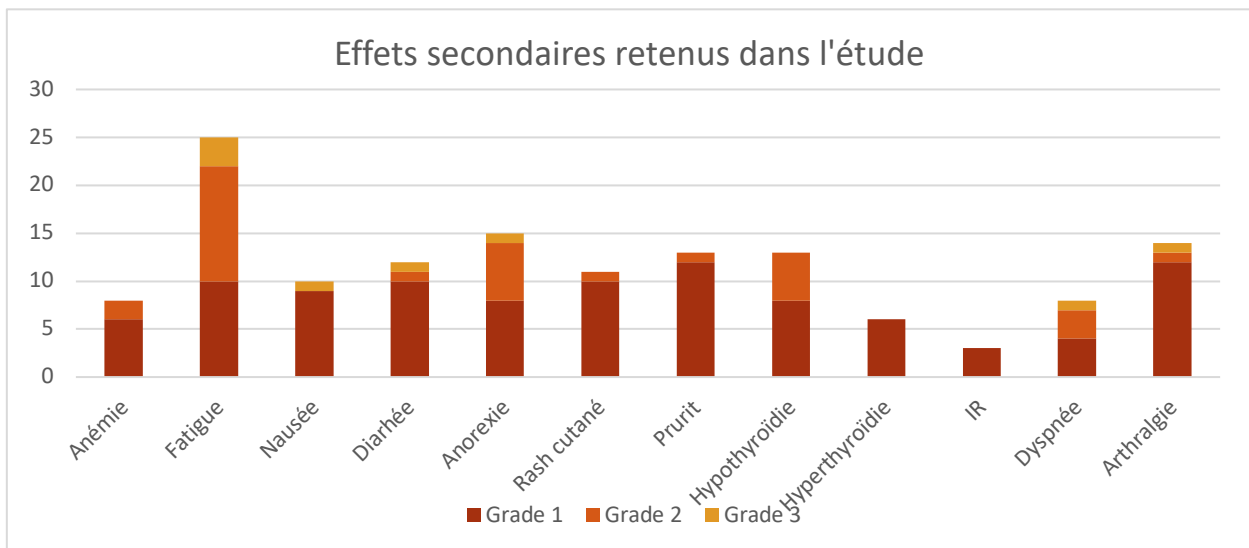


Figure 5: dénombrement des effets secondaires gardés dans l'étude. IR= insuffisance rénale.

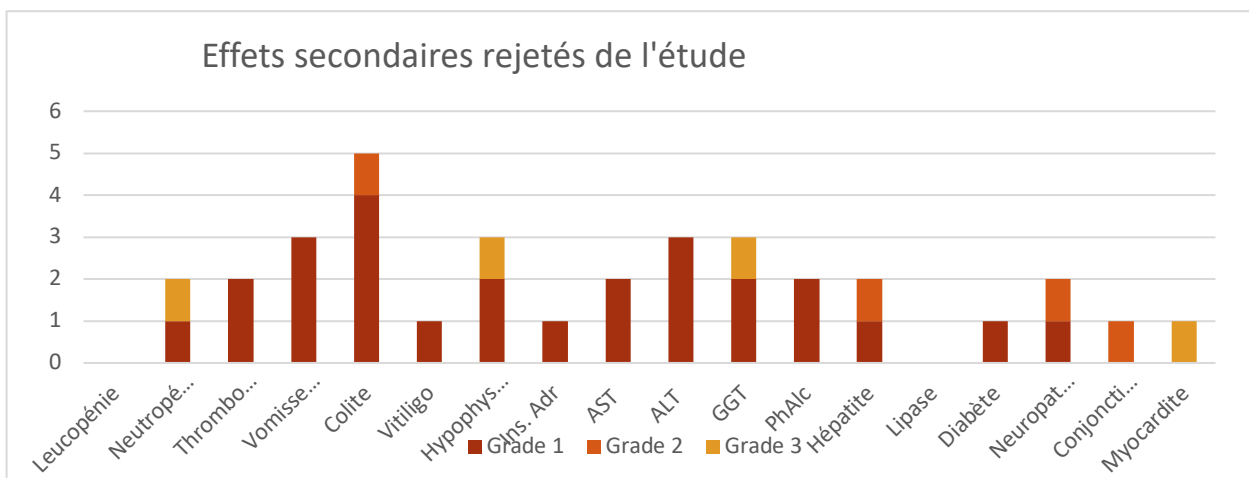


Figure 6: dénombrement des effets secondaires rejetés de l'étude en raison de leur faible prévalence. Ins. Aadr= insuffisance adrénalienne, PhAlc= phosphatase alcaline.

CERTAINS FACTEURS DE RISQUE ACCÉLÈRENT-ILS L'ARRÊT DU NIVOLUMAB?

Afin de répondre à cette question, une analyse univariée étudiant l'impact des caractéristiques des patients sur la durée du traitement a été réalisée (Figure 8). L'étude statistique des données n'a pas pu démontrer que les personnes présentant le facteur de risque arrêtaient plus vite le traitement que les personnes ne présentant pas le facteur de risque. Le faible intervalle de confiance de certains facteurs de risque (tels que le nombre de facteurs de risques et le tabac) suggère que les résultats de ces critères n'auraient probablement pas été modifiés avec une plus grande cohorte.

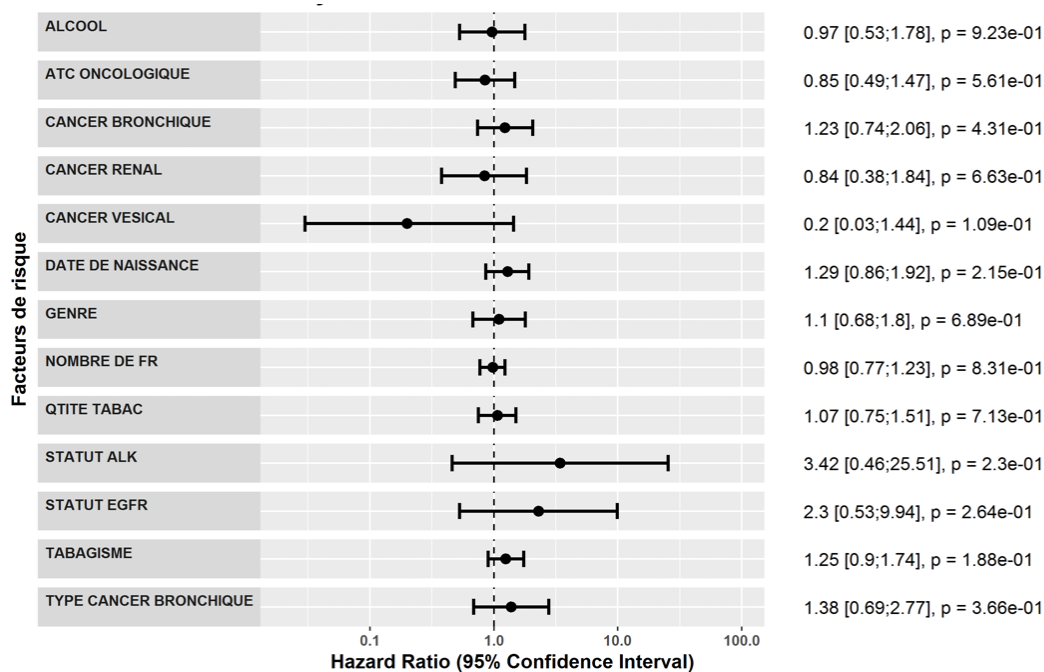


Figure 7: Forestplot (analyse univariée) analysant la probabilité mensuelle d'arrêt du Nivolumab en fonction des facteurs de risques.

CERTAINS FACTEURS DE RISQUE FAVORISENT-ILS L'APPARITION D'EFFETS SECONDAIRES ?

D'autres analyses univariées reprenant les caractéristiques préalablement retenues ont été réalisées pour chaque effet secondaire. Globalement, l'Odds Ratio (OR) pour un intervalle de confiance de 95% n'a pas permis de prouver d'impact significatif des facteurs de risque sur les risques de survenue de toxicité.

A titre d'exemple, la figure 9 illustre l'impact des différents facteurs de risque sur l'incidence d'anémie. On constate que l'intervalle de confiance pour chaque facteur de risque passe par 1 (avec $p > 0,05$ pour chacun des facteurs de risque).

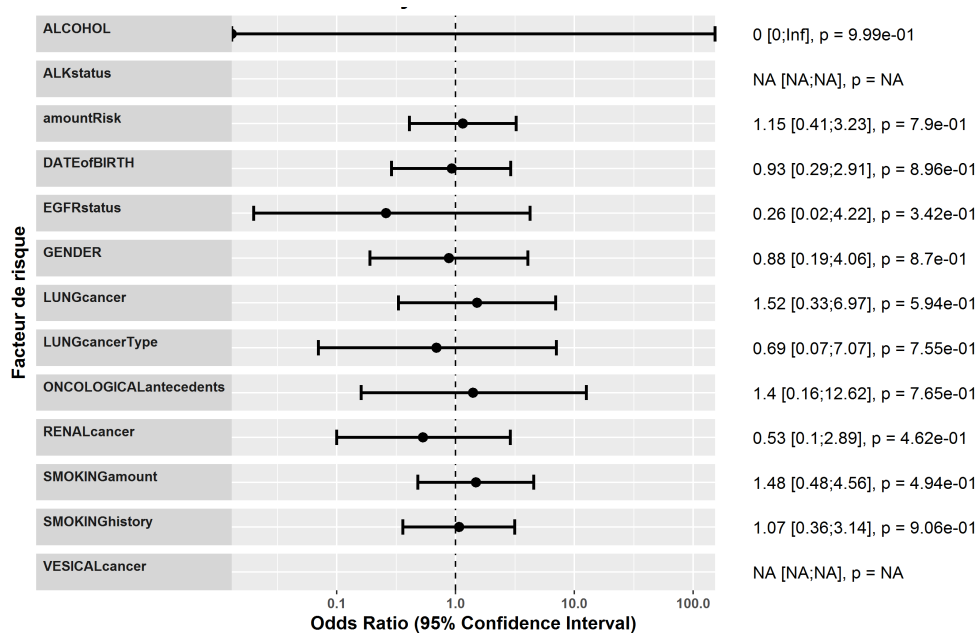


Figure 8: Forestplot (analyse univariée) du risque de développer de l'anémie en fonction de facteurs de risques. NA= pas d'information.

TRAITEMENT POST-NIVOLUMAB

Le tableau ci-dessous distingue les patients qui ont bénéficié d'un ou plusieurs traitements après le Nivolumab de ceux n'en ayant pas eu au moment de la collecte des données.

Traitement(s) post-Nivolumab	Nombre de patients
<i>Pas d'information</i>	1
<i>OUI</i>	28 (dont 78% de chimiothérapie en première intention)
<i>NON</i>	59

Tableau 2: Nombre de patients ayant bénéficié ou non d'un ou plusieurs traitements après le Nivolumab.

MANIFESTATION DES EFFETS SECONDAIRES AU COURS DU TRAITEMENT.

Pour attribuer un effet secondaire au traitement, il faut pouvoir suivre le traitement dans le temps. Cependant, la durée de suivi des patients est variable. La figure 10 permet de visualiser quelle proportion de l'échantillon est encore à risque de présenter l'effet secondaire (en ordonnée) à différents temps de suivi (en abscisse). A titre d'exemple, le graphique concerne l'anémie mais la tendance observée est identique pour tous les effets secondaires.

La zone mauve correspond à la probabilité d'arrêter le Nivolumab en fonction de la durée du traitement. On constate qu'elle augmente rapidement dans un premier temps et puis se stabilise. La probabilité d'arrêt est d'environ 18% après quelques jours et de 70% après 10 mois de traitement, pour ensuite se stabiliser aux alentours de 80%, 20 mois après l'initiation du Nivolumab. Les patients qui n'ont pas développé d'anémie durant cette période sont susceptibles de la développer à plus long terme.

Ensuite, la courbe orange représente les patients qui ont développé un effet secondaire (ici l'anémie) en cours de traitement. Ce pourcentage n'augmente que légèrement avec le temps. En effet, on observe ici qu'environ 12% de patients présentent de l'anémie après quelques jours et 15% après quelques mois.

Enfin, la courbe verte illustre les patients en cours de traitement qui ne développent pas d'effet secondaire. Cela concerne environ 80% des patients sous Nivolumab quelques jours après l'initiation du Nivolumab et 15% des patients après 10 mois de traitement.

Pour conclure, 30 mois après l'initiation du Nivolumab, les patients ont soit arrêté le traitement, soit continué le traitement mais développé l'effet secondaire.

ANEMIA

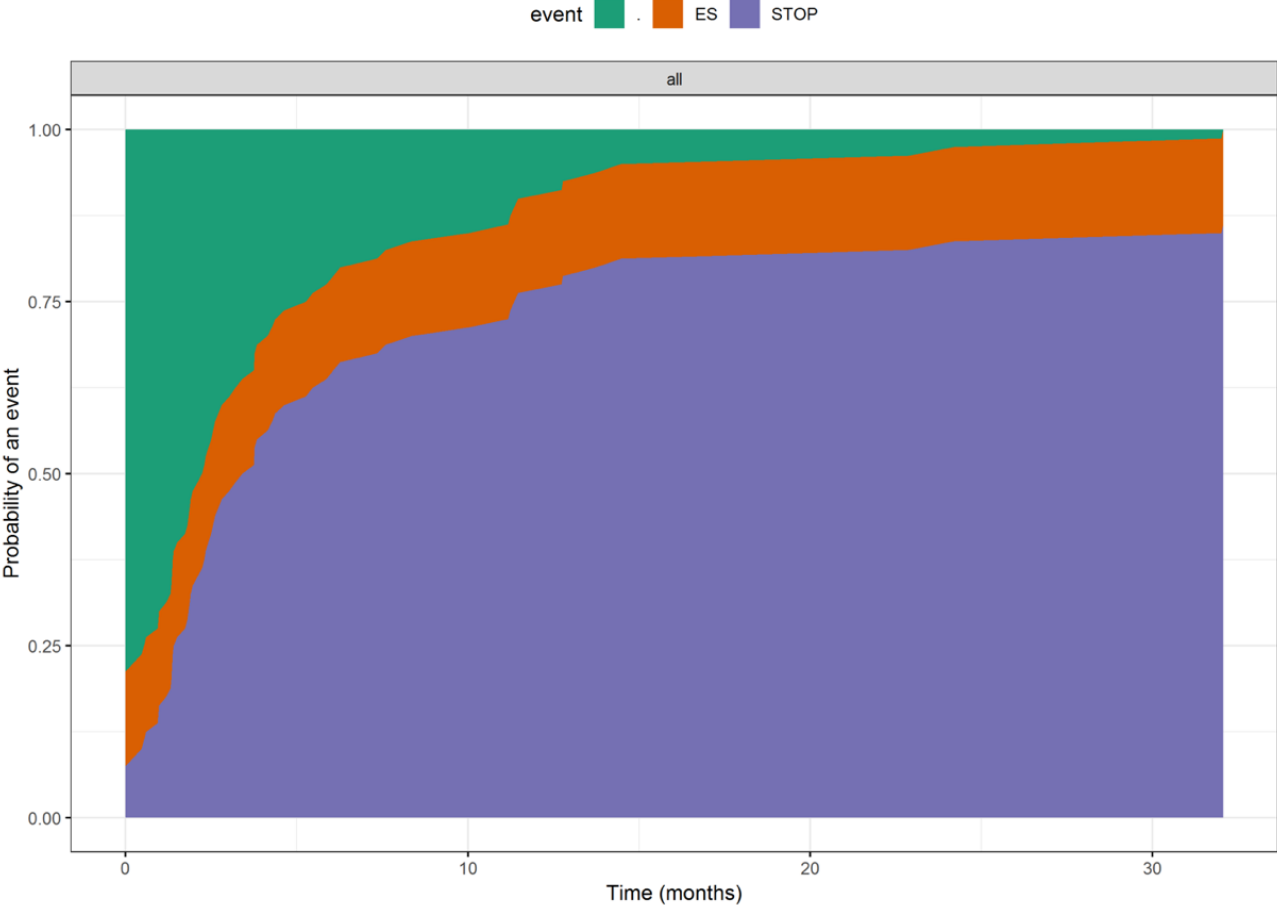


Figure 9: Nombre cumulé de personnes présentant de l'anémie sous traitement et/ou arrêtant le traitement au cours du temps (mois). Event= Probabilité de présenter l'effet secondaire sous traitement, ES= effet secondaire sous traitement, STOP= arrêt du traitement.

LA DÉCLARATION D'UN EFFET SECONDAIRE ACCÉLÈRE-T-IL L'ARRÊT DU TRAITEMENT ?

Des courbes Kaplan-Meier ont été calculées afin d'étudier l'impact de la survenue d'un effet indésirable sur la durée de traitement. Ces courbes comparent la probabilité de poursuivre le Nivolumab pour les patients qui ont développé une toxicité en comparaison à ceux qui en ont été épargnés. Parmi les résultats obtenus, seule la dyspnée s'avère avoir un impact significatif ($p < 0,05$) avec un arrêt prématuré à moins de 6 mois de traitement pour les 7 patients concernés. Pour les autres effets secondaires (anémie, fatigue, nausée, diarrhée, anorexie, rash cutané, prurit, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance rénale, arthralgie), aucune différence notable ($p > 0,05$) n'a pu être prouvée entre les deux cohortes.

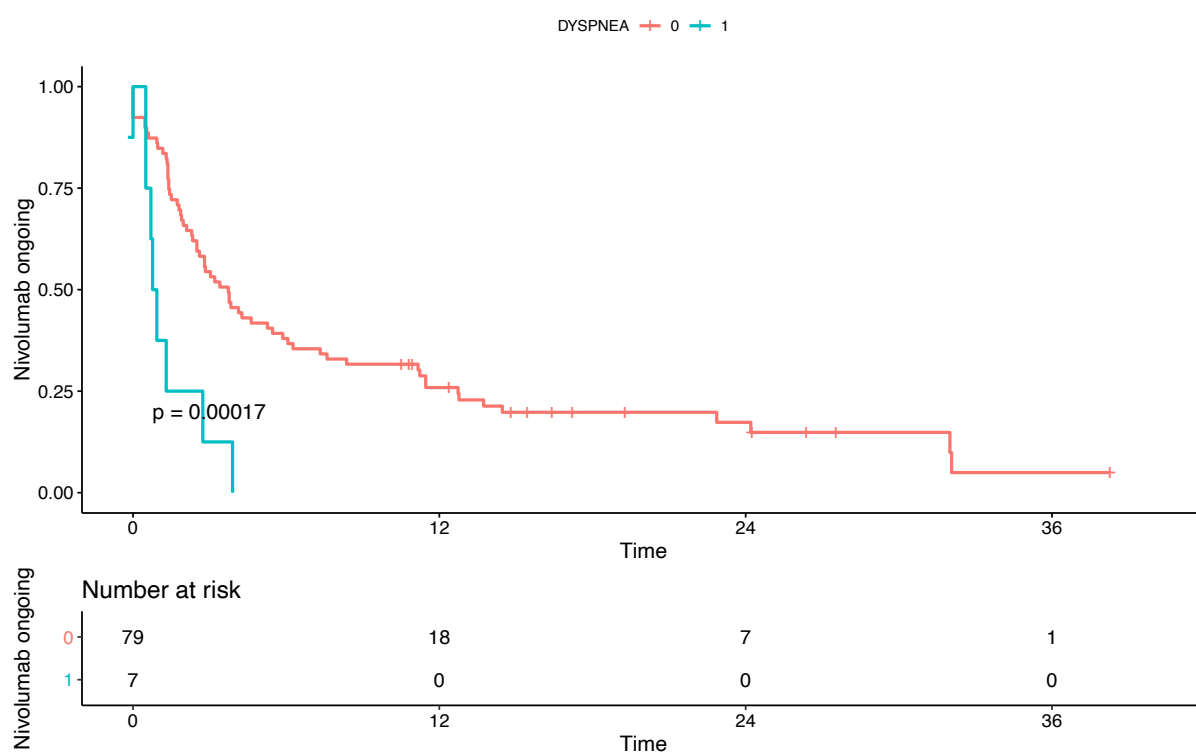


Figure 10: Impact de la déclaration de dyspnée sur la poursuite du Nivolumab en fonction du temps (mois).

LE TEMPS ÉCOULÉ ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LE DÉBUT DU TRAITEMENT D'IMMUNOTHÉRAPIE A-T-IL UNE INFLUENCE SUR LE TAUX D'ARRÊT DU NIVOLUMAB ?

Lorsqu'on compare le nombre de mois écoulés avant l'instauration du Nivolumab entre les patients en cours de traitement et ceux l'ayant arrêté, on observe que ces deux populations sont très semblables. En effet, même si la cohorte est très hétérogène (écart-type de 30,6 mois), la moyenne ne diverge que de 1 mois environ (28,4 mois vs 27,3 mois) entre les deux cohortes. La différence de temps écoulé avant que la moitié des patients de ces deux groupes soit sous immunothérapie est aussi très faible (17,5 mois et 16,4 mois).

	NVM EN COURS	NVM STOP	TOUS
MOYENNE	28,4	27,3	27,5
ÉCART-TYPE	30,1	31,0	30,6
TEMPS MIN	3,2	1,8	1,8
QUARTILE 1	11,5	8,8	9,0
MÉDIANE	17,5	16,4	16,4
QUARTILE 3	28,7	35,00	34,9
TEMPS MAX	94,9	157,9	157,9

Tableau 3: Comparaison du temps (mois) écoulé entre le diagnostic de la maladie et l'instauration du Nivolumab pour les patients en cours de traitement par rapport à ceux l'ayant arrêté au moment du relevé de données. NVM= Nivolumab.

DISCUSSION

Cette étude analyse de manière rétrospective et prospective l'impact global du Nivolumab chez les patients cancéreux traités pour une tumeur solide. La principale difficulté de ce sujet était d'avoir une cohorte représentative du public cible actuel. En effet, les sujets étudiés ont été traités par Nivolumab entre 2015 et 2018. Il en découle alors un biais de survie sélective car le Nivolumab était principalement réservé aux cancers bronchiques (72% dans mon étude) et utilisé en cas d'inefficacité des traitements conventionnels tels que la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie. Or, le développement et l'exploitation de l'immunothérapie évoluent de manière exponentielle depuis sa mise sur le marché en 2015. A présent, le Nivolumab a montré son efficacité pour une multitude de tumeurs solides, que ce soit par exemple en traitement de première ligne dans le carcinome bronchique (20) ou au stade métastatique du mélanome (21). Il est également utilisé et remboursé en situation adjuvante, notamment en post-chirurgie dans la prise en charge du mélanome malin de stade III.

Concernant la survie globale présentée dans la figure 2 (12,9 mois de survie médiane et range 6,1-22,1), deux études à large échelle aboutissent à une courbe de Kaplan-Meier similaire à la mienne. La première est une étude d'observation multicentrique de Barelsi et al. présentée à l'ESMO (European Society for Medical Oncology Congress) de 2019 (22), la seconde de Juergens et al. publiée dans la revue *Current Oncology* 2018 (23). Leurs populations étudiées sont comparables à la mienne en termes de proportion hommes-femmes (respectivement 69,4% et 43% d'hommes avec 11,7% dont le sexe n'est pas connu), de statut tabagique (89,7% et 53,8%) et d'âge médian (66 ans et 66 ans). Elles aboutissent respectivement à une survie médiane de 11,2 mois pour la première et 12 mois pour la seconde. Bien que ces résultats soient similaires, la majorité des patients de ces deux études ont été traités par Nivolumab en seconde ligne contrairement à la mienne dans laquelle on compte en moyenne 3 lignes préalables avant son instauration. La médiane de temps de traitement n'est pas indiquée pour l'étude de Barelsi et est de 3,4 mois (range : 3,2-4) pour celle de Juergens.

On constate sur la figure 5 que le principal motif d'arrêt du traitement est la progression tumorale (progression tumorale: n=48 et autres raisons : n=28). Ceci peut être expliqué par plusieurs paramètres tels que l'âge avancé de la cohorte avec 60% des patients âgés de 61 à 80 ans [range : 34 à 82 ans], une majorité de cas avec une dissémination tumorale à distance lors de l'initiation du Nivolumab (71%, n=63) et par le caractère peu invalidant des toxicités induite par le Nivolumab.

Paradoxalement, la survie (figure 3) a tendance à être meilleure lorsque les patients arrêtent leur traitement suite à une progression tumorale (survie médiane : 13,4 mois et range 6,1-23,2) que pour une autre cause (survie médiane : 4,5 mois et range 2,4-12,9). Notons de plus que le temps de

traitement est relativement similaire pour ces deux groupes (figure 5 : respectivement 2,9 mois, range 2,3-4,1 et 2,1 mois, range 1,2-5,9). Une première hypothèse pour expliquer cette observation serait le pronostic plus défavorable des patients dont le traitement a été interrompu pour d'autres causes d'arrêt que la progression tumorale tels que des effets secondaires (n=5) ou une dégradation de l'état général (n=2).

Une seconde hypothèse serait l'action durable du Nivolumab après son arrêt. Une étude publiée dans le Journal of Medical Oncology s'est penché sur ce sujet. Elle a suivi des patients atteints de mélanome après arrêt du Nivolumab afin d'analyser la survie et la réponse au traitement à long terme (24). En comparant la survie globale (médiane : 16,8 mois) à la survie sans progression tumorale (médiane : 3,7 mois), elle déduit que cette dernière sous-estime l'efficacité du Nivolumab. En effet, une progression tumorale précoce peut évoluer vers la stabilisation ou la régression chez certains patients (critères RECIST v 1.0). De plus, les auteurs estiment qu'il y a une médiane de 2 ans de réponse après arrêt du traitement chez les patients présentant une régression tumorale (33%) et de 16 semaines pour les patients ayant arrêté le traitement pour une autre cause. Malheureusement cette étude n'analyse pas la réponse à long terme des patients ayant arrêté le traitement pour cause de progression tumorale et ne décrit pas les « autres causes » d'arrêt.

Enfin, une troisième hypothèse serait une meilleure réponse aux traitements anti-tumoraux après la prise de Nivolumab. Une étude Coréenne comportant 73 patients publiée en janvier 2018 suggère également cette hypothèse. En effet, en comparant le taux de réponse objectif (ORR), elle conclut que la réponse tumorale à la chimiothérapie est meilleure après la prise d'un traitement anti-PD1 que avant ($p=0,03$) (25). De plus, une étude rétrospective de Yano Y et. al constate que la survie médiane est significativement supérieure ($p<0,0001$) pour les patients bénéficiant d'un traitement après l'arrêt du Nivolumab (n=26) par rapport aux patients n'en bénéficiant pas (n=23) (26). Dans mon étude, 33% (n=28) des patients bénéficient d'un traitement post-Nivolumab et la chimiothérapie en constitue le principal (78%) (tableau 1). De plus, la majorité des patients candidats à une future thérapie sont ceux ayant eu une progression tumorale sous Nivolumab, à savoir 80% dans l'étude de Yano et 86% (n=23) dans la mienne. Ce qui expliquerait une meilleure survie dans cette population. Notons néanmoins que les patients n'ont pas reçu le même protocole thérapeutique et que 11 patients sont décédés en cours de traitement par Nivolumab. Cette hétérogénéité engendre très probablement des facteurs confondants, mais leurs effets sont impossibles à quantifier.

Les effets secondaires sont majoritairement de bas grade et les principaux observés dans mon étude sont la fatigue (30% des patients), suivi de l'anorexie (18%) et enfin de l'arthralgie (16%) (figure 6). La seule exception est la dyspnée. En effet, avec un $p>0,05$, le développement de cette toxicité aurait un

impact significatif sur le traitement, engendrant un arrêt prématuré du Nivolumab. Néanmoins, le nombre de patients est insuffisant pour que ce résultat soit interprété avec certitude. Suite à la taille restreinte de ma cohorte, le nombre de cycles propice au développement des effets secondaires n'a pas pu être identifié. De plus, le temps de récolte de données n'a pas permis d'avoir un recul suffisant pour observer le développement d'effets secondaires à long terme.

Ces résultats sont partiellement superposables à ceux d'une étude de Krefting et al. réalisée en 2019 concernant l'efficacité et la toxicité du Nivolumab (27). En effet, il s'agit également d'une petite cohorte (40 patients), l'âge médian est semblable (65 ans), il y a un taux plus élevé d'hommes (75%) et une majorité des patients sont métastatiques (85%). Parmi les 52,5% de patients ayant présenté un effet secondaire, les deux principaux rencontrés sont également la fatigue (17,5%) et l'anorexie (10%) et on recense un seul événement mortel. Cependant, la cohorte est limitée à un seul type de cancer (cancer bronchique non à petite cellules) et réunit moins de tabagiques (65%). De plus, aucun cas d'hypothyroïdie n'a été recensé et le prurit ne fait pas partie des critères analysés.

Une étude à plus grande échelle de Schouten et. al (248 patients) s'est aussi penchée sur les effets secondaires du Nivolumab (28). Les points communs avec mes résultats sont qu'elle observe la survenue d'événements durant une période limitée au temps de traitement (15 mois) et qu'il y a principalement des effets secondaires de bas grade avec 77% de grade 1 et 2 et 6% de grade 3 à 5. Ceux figurant en tête de classement sont par contre différents avec, par ordre décroissant, l'hypothyroïdie (6,5%) suivie de la pneumonie (4%) et de l'hyperthyroïdie (3,2%). De plus, la fatigue n'est pas un critère qui a été observé et le prurit n'arrive qu'en 6eme place. Bien que la population de cette étude ait des points communs avec la mienne (récolte des données en 2015, 80,7% de fumeurs, 54,8% d'hommes et âge médian de 63 ans), les différences de résultats peuvent s'expliquer par des critères d'éligibilité plus stricts de cette étude tels qu'une probabilité de survie suffisante pour observer le développement d'un effet secondaire, l'absence de maladies auto-immunes, un bon score ECOG, etc. aboutissant à une population avec une meilleure espérance de vie et un système immunitaire potentiellement plus compétent que la mienne.

Il est aussi intéressant de souligner qu'au niveau des toxicités hématologiques, l'anémie (n=8,9,5%) a été rencontrée plus souvent que la leucopénie (n=2, 2%), la neutropénie (n=2, 2%) et thrombopénie (n=2, 2%). Ces chiffres sont comparables à ceux d'une méta-analyse regroupant plus de 5000 patients issus de 26 études publiées en 2017 sur l'incidence des toxicités hématologiques des traitements anti-PD1 (Pembrolizumab et Nivolumab) (29). En effet, cette étude déduit qu'il y a significativement plus d'anémie (5%) que de leucopénie (2%), de neutropénie (1%) et de thrombopénie (1%). Le mécanisme responsable de cette toxicité hématologique reste actuellement peu connu ; il s'agirait soit d'un

contrôle défectueux des IgG aboutissant à la formation d'auto-anticorps (répondant bien au Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 présente sur les lymphocytes B) (30), soit d'une atteinte de la fonction des cellules souches et des progéniteurs hématopoïétiques (31).

Lorsqu'on observe les graphiques qui étudient la probabilité de survenue d'un effet secondaire en fonction du temps de traitement, on constate qu'ils ont tous une allure semblable. Au bout de 30 mois, il reste principalement deux groupes de patients : ceux ayant arrêté le traitement et susceptibles de développer un effet secondaire à long terme et ceux présentant un effet secondaire sous traitement. De plus, les patients arrêtent très tôt leurs traitement, ceci semble les empêcher de développer des effets secondaires à long terme.

Ceci nous amène à une question : quelle est la durée ou la dose cumulée optimale de traitement par Nivolumab? En effet, comme expliqué ci-dessus, l'effet rémanent du Nivolumab le distingue des autres thérapies anti-tumorales. Une des difficultés de l'immunothérapie consiste à développer une mémoire immunitaire anti-tumorale suffisante à la guérison de la maladie tout en évitant le développement d'effets secondaires. Mon étude ne permet pas de répondre à cette question qui n'était pas d'ailleurs le but de ce travail.

Un second point faible de cette étude conduisant à un biais de sélection est la petite taille de la cohorte (n=88) ainsi que la limitation aux dossiers médicaux comme source de la base de données. Ceci a principalement eu un impact sur l'analyse des facteurs de risque. En effet, une multitude de ceux-ci n'a pas pu être analysée en raison d'une prévalence insuffisante. De plus, parmi ceux retenus, les statistiques n'ont pas pu démontrer de lien direct entre ces facteurs de risques et la probabilité de développer un effet secondaire ou d'arrêter prématurément le traitement. Cependant, sur la figure 8 analysant leur retentissement sur le temps de traitement, l'intervalle de confiance est relativement petit pour un certain nombre de facteurs de risques tels que le nombre de facteurs de risques, le tabagisme ou la date de naissance. Ceci suggère que, même si la cohorte avait été plus grande, les résultats n'auraient probablement pas été significativement différents.

Un dernier biais de cette étude est l'hétérogénéité de la cohorte. En effet, aucune sélection n'a été réalisée quant au type de tumeur ou au public cible afin d'augmenter la taille de la cohorte et présenter l'impact global de cette nouvelle thérapie. Ceci résulte en une moindre chance d'aboutir à des résultats significatifs ainsi qu'à une diminution de la spécificité de leur interprétation. De plus, le parallélisme avec d'autres analyses est moins pertinent car la plupart des études citées ci-dessus ont sélectionné des patients atteints de carcinomes bronchiques uniquement.

Pour conclure, le Nivolumab est une thérapie anti-cancéreuse appropriée à un large public et très bien tolérée. En effet, bien que cette étude n'aie pas permis d'améliorer la sélection des patients candidats au Nivolumab, aucun facteur de risque ne s'avère être significativement défavorable à l'initiation de cette thérapie. De plus, les effets secondaires rencontrés sont habituellement peu invalidants et non systématiques. Aucun cas de toxicité n'a mené au décès et seule la dyspnée a engendré un arrêt significativement prématuré chez les patients qui en ont souffert. Enfin, notons que la principale atteinte hématologique observée a été l'anémie.

L'analyse et la comparaison des causes d'arrêt de traitement et leurs impacts sur la survie a abouti à des résultats intéressants et inattendus. En effet, la principale cause d'arrêt du Nivolumab, à savoir la progression tumorale, semble être corrélée à un meilleur taux de survie. Il serait dès lors intéressant de documenter les différentes hypothèses émises ci-dessus par de futures recherches à plus grandes échelles afin d'augmenter la pertinence de ces résultats et les rendre applicables dans la lutte contre le cancer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Deniz B, Altincatal A, Ambavane A, et al. Application of dynamic modeling for survival estimation in advanced renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203406. Published 2018 Aug 30. doi:10.1371/journal.pone.0203406
2. Guo ZS. The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy (editorial for *BMC cancer*). *BMC Cancer*. 2018;18(1):1086. Published 2018 Nov 12. doi:10.1186/s12885-018-5020-3
3. Radvanyi LG. Targeting the cancer mutanome of breast cancer. *Nat Med*. 2018;24(6):703–704. doi:10.1038/s41591-018-0065-z
4. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1284(1):1–5. doi:10.1111/nyas.12105
5. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3335–3337. doi:10.1172/JCI83871
6. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137–1146. doi:10.1172/JCI31405
7. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16–25. doi:10.1016/j.coi.2014.01.004
8. Teng MWL, Vesely MD, Duret H, McLaughlin N, Towne JE, Schreiber RD, et al. Opposing roles for IL-23 and IL-12 in maintaining occult cancer in an equilibrium state. *Cancer research*. 2012;72(16):3987-96.
9. Hirata E, Sahai E. Tumor Microenvironment and Differential Responses to Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(7):a026781. Published 2017 Jul 5. doi:10.1101/cshperspect.a026781
10. Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3347–3355. doi:10.1172/JCI80007
11. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480(7378):480–489. Published 2011 Dec 21. doi:10.1038/nature10673
12. O'Donnell JS, Smyth MJ, Teng MWL. PD1 functions by inhibiting CD28-mediated co-stimulation. *Clin Transl Immunology*. 2017;6(5):e138. Published 2017 May 5. doi:10.1038/cti.2017.15
13. Julie S. Une percée de l'immunothérapie dans le cancer gastrique avancé. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2018;25(2):194-203.

14. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncol Lett.* 2017;14(5):5671–5680. doi:10.3892/ol.2017.6919
15. Parakh S, Cebon J, Klein O. Delayed Autoimmune Toxicity Occurring Several Months After Cessation of Anti-PD-1 Therapy. *Oncologist.* 2018;23(7):849–851. doi:10.1634/theoncologist.2017-0531
16. agency Em. Human medicine European public assessment rapport (EPAR): Opdivo European medicines agency16/07/2015 [updated 30/01/2020].
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
18. Costantini A, Fallet V, Corny J, et al. Nivolumab-refractory patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;130:128–134. doi:10.1016/j.lungcan.2019.01.015
19. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2092–2099. doi:10.1200/JCO.2014.60.0379
20. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2980–2987. doi:10.1200/JCO.2016.66.9929
21. Gupta AK, Daigle D. Nivolumab for Metastatic Melanoma. *Skin therapy letter.* 2016;21(2):6-9.
22. Barlesi F., Dixmier A., Debieuvre D., Raspaud C., Auliac J.B., Benoit N., et al. Effectiveness and safety of nivolumab in the treatment of lung cancer patients in France: Updated survival and subgroup analyses from the real-world EVIDENS study. ESMO congress; Barcelona, Spain2019.
23. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al. Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol.* 2018;25(6):384–392. doi:10.3747/co.25.4287
24. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020–1030. doi:10.1200/JCO.2013.53.0105
25. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, Sun JM. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(1):106–111. doi:10.1016/j.jtho.2017.10.011

26. Yano Y, Kurebe H, Edahiro R, et al. Post-progression survival after cessation of treatment with nivolumab for advanced non-small cell lung cancer: A retrospective study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203070. Published 2018 Aug 28. doi:10.1371/journal.pone.0203070
27. Krefting F, Basara N, Schütte W, et al. Clinical Experience of Immunotherapy Treatment: Efficacy and Toxicity Analysis of the Compassionate Use Program of Nivolumab in Patients with Advanced Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res Treat*. 2019;42(5):243–255. doi:10.1159/000499321
28. Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, Baas P, van den Heuvel M. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma: Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre-The Netherlands Cancer Institute. *Lung Cancer*. 2018;126:210–216. doi:10.1016/j.lungcan.2017.11.012
29. Sui JD, Wang Y, Wan Y, Wu YZ. Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1645–1657. Published 2018 Jun 8. doi:10.2147/DDDT.S167077
30. Khan U, Ali F, Khurram MS, Zaka A, Hadid T. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer*. 2017;5:15. Published 2017 Feb 21. doi:10.1186/s40425-017-0214-9
31. Inadomi K, Kumagai H, Arita S, et al. Bi-cytopenia possibly induced by anti-PD-1 antibody for primary malignant melanoma of the esophagus: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4283. doi:10.1097/MD.0000000000004283

INFORMATION AU PATIENT

Analyse prospective et rétrospective du devenir des patients ayant arrêté un traitement d'immunothérapie pour des raisons de progression ou de toxicité.

Vous êtes invité(e) à participer de façon volontaire à une enquête. Avant d'accepter d'y participer, il est important de lire ce formulaire qui en décrit l'objectif et les modalités pratiques. Vous avez le droit de poser à tout moment des questions en rapport avec cette enquête.

Objectif et description de l'enquête

Il s'agit d'une enquête qui devrait inclure environ 100 patients.

L'objectif de cette enquête consiste à identifier les causes d'échec de traitement de cancer par immunothérapie menant à la progression tumorale ou à des toxicités.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, il vous sera demandé de bien vouloir accepter que vos données cliniques, biologiques et radiologiques soient collectées et analysées. Il vous sera demandé de participer à l'enquête pendant environ 18 mois ou jusqu'à arrêt du traitement.

Promoteur de l'enquête

Le promoteur de l'enquête est le professeur Lionel d'Hondt, chef du département d'Oncologie au CHU UCL Namur site Godinne. L'étude est réalisée en collaboration avec le Pr. Ocak (CHU UCL Namur site Godinne) et le Dr. Goeminne (CHU UCL Namur site Sainte-Elisabeth).

Participation volontaire

L'accord de participation à cette enquête est entièrement volontaire et vous avez le droit de refuser d'y participer. Vous avez également le droit de vous retirer de l'enquête à tout moment, sans en préciser la raison, même après avoir signé le formulaire de consentement. Vous n'aurez pas à fournir de raison au retrait de votre consentement à participer ; toutefois, les données collectées jusqu'à l'arrêt de la participation à l'enquête font partie intégrante de celle-ci. Votre refus de participation à cette enquête n'entraînera aucune pénalité ni perte d'avantages. Votre traitement médical ne sera pas affecté par votre décision. Votre médecin traitant sera averti de votre participation à l'expérimentation si vous le désirez.

Bénéfices et risques potentiels

Ni le traitement qui vous a été proposé, ni les procédures de diagnostic et de surveillance de votre situation clinique ne sortent de la bonne pratique médicale. Aucun risque, en termes de santé, ne peut être lié à votre participation à cette étude.

Nous ne pouvons vous assurer que si vous acceptez de participer à cette expérimentation vous tirerez personnellement un quelconque bénéfice direct de votre participation.

Assurance

Si vous ou vos ayants droit (famille) subit un dommage lié à cette expérimentation, ce dommage sera indemnisé par le promoteur de l'étude conformément à la loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004. Vous ne devez prouver la faute de quiconque.

Protection de la vie privée

Votre identité et votre participation à cette enquête demeureront strictement confidentielles. vous ne sera pas identifié(e) par votre nom ni d'aucune autre manière reconnaissable dans aucun des dossiers, résultats ou publications en rapport avec l'étude.

La protection des données personnelles est assurée par la loi du 8 Décembre 1992 relative à la protection de la vie privée.

Comité d'éthique

Cette enquête est évaluée par un comité d'éthique indépendant, à savoir le comité d'éthique du CHU UCL Namur site Godinne, qui a émis un avis favorable le 19 juin 2018

N°: Erreur : source de la référence non trouvée / REV : Erreur : source de la référence non trouvée Page 2 sur 4

Personnes à contacter si vous avez des questions à propos de l'enquête

Si vous avez des questions, voulez donner un avis ou exprimer des craintes à propos de l'expérimentation ou à propos de vos droits en tant que patient participant à une étude clinique, maintenant, durant ou après sa participation, vous pouvez contacter : Responsable de l'étude : Melle Alette d'Hoop Téléphone : 0479/59.75.24

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE AU PATIENT

1. Je soussigné(e) (NOM, Prénom(s)),
déclare avoir lu l'information qui précède et accepter de participer à l'étude : Analyse prospective et rétrospective du devenir des patients ayant arrêté un traitement d'immunothérapie pour des raisons de progression ou de toxicité.
2. On m'a remis une copie de ce formulaire de consentement éclairé signé et daté, ainsi que de la note d'information destinée au patient. J'ai reçu une explication concernant la nature, le but, la durée de l'enquête et j'ai été informé(e) de ce qu'on attend de ma part. On m'a donné le temps et l'occasion de poser des questions sur l'enquête ; toutes mes questions ont reçu une réponse satisfaisante.
3. J'ai été informé(e) de l'existence d'une assurance.
4. Je sais que cette enquête a été soumise et approuvée par le Comité d'Ethique HospitaloFacultaire du CHU UCL Namur site Godinne.
5. Je suis libre de participer ou non, de même que d'arrêter l'enquête à tout moment sans qu'il soit nécessaire de justifier ma décision et sans que cela n'entraîne le moindre désavantage.
6. En signant ce document, j'autorise l'utilisation des données me concernant dans le respect de la loi belge du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée, de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient et de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation humaine. J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que le médecin investigateur et le promoteur de l'étude se portent garant de la confidentialité de ces données.
7. Je consens de mon plein gré à participer à cette enquête.

Je, soussigné, Mme/Mlle/M. (NOM, Prénoms) confirme que j'ai

expliqué la nature, le but et la durée de l'enquête au (à la) patient(e) mentionné(e) ci-dessus.

ANNEXE 2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS REJETÉES DE L'ÉTUDE

		NVM ON		NVM OFF	
		%	NOMBRE	%	NOMBRE
ATC FAMILIAUX	0	1	1	0	0
	1	8	7	2	2
	2	5	4	0	0
	3	1	1	0	0
	4	1	1	0	0
MELANOME	Non	70	59	15	13
	Oui	5	4	0	0
CANCER ORL	Non	85	71	15	13
	Oui	5	4	0	0
CANCER ŒSOPHAGE	Non	85	71	15	13
	Oui	5	4	0	0
CANCER GENITAL	Non	88	74	15	13
	Oui	1	1	0	0
LOCALISATION INCONNUE	Non	86	72	15	13
	Oui	4	3	0	0
STATUT BRAF	Muté	1	1	0	0
	Non-muté	4	4	1	1
STATUT ROS	Non-muté	7	6	2	2
STATUT KRAS	Muté	9	8	0	0
	Non-muté	1	1	1	1

