

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2021

N° 2021-167

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

MEDECINE VASCULAIRE

par

Julien DENIS-LE-SÈVE

Né le 14 octobre 1993 (72)

---

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021

---

**THROMBOSES ARTÉRIELLES ET VEINEUSES DANS UNE POPULATION TRAITÉE  
PAR INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE**

---

Président : Monsieur le Professeur Marc-Antoine PISTORIUS

Directeur de thèse : Dr Olivier ESPITIA

## REMERCIEMENTS

**À mon président de thèse**, Monsieur Marc Antoine Pistorius, pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans cette spécialité. Je garde en mémoire vos enseignements précieux et votre bienveillance. Vous m'avez insufflé confiance et sérénité.

**À mon directeur de thèse**, Monsieur Olivier Espitia, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Je te remercie pour la qualité et le dynamisme de ton encadrement. Tant dans la pratique de la médecine que dans l'initiation à la recherche, tu m'as beaucoup apporté.

**Au Professeur Henni**, merci de me faire l'honneur de votre présence au sein de ce jury. Au-delà de vos qualités pédagogiques, je voulais souligner vos qualités humaines. Un grand merci pour la confiance et la place que vous m'avez accordé pendant les premiers mois de lutte contre la COVID.

**Au Professeur Agard**, merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury. L'apport de votre expertise sur le sujet sera des plus enrichissants.

**Au Dr Bordenave**, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger cette thèse. Vos connaissances sur la problématique étofferont particulièrement ce travail.

Au Pr Planchon, je vous suis extrêmement reconnaissant du temps et de l'enthousiasme avec lequel vous nous avez transmis vos connaissances et l'art de la clinique.

Au Pr Hamidou, Dr Connault, Dr Artifoni et Dr Espitia, merci de m'avoir transmis votre savoir tant en RCP qu'au lit du patient. Ce fut une chance et un plaisir de travailler à vos côtés.

À l'équipe d'hémostase, merci de m'avoir accueilli dans votre service, de m'avoir initié à la dextérité du pipetage et à la complexité des pathologies hémorragiques. Nicolas, je retiens ta bonne humeur, tes talents d'acteurs et ta chance au NOC game.

À l'équipe de chirurgie vasculaire, je vous remercie de m'avoir intégré comme l'un des vôtres, de m'avoir formé et fait confiance.

## **À mes ami(e)s,**

À mes co-internes, Gaëtan, Bruno, Jeannes, Laëtitia, Arthur R, Romain, Babuty, Alizée, Antoine C, Pauline, Chloé, Tom, Arthur D, Ziyad, Brendan, Mohamed, aux stars du baby et tous les autres.

À Alexis, mon alter ego de profession. Tant de temps à découvrir et à aimer la médecine ensemble.

À Alexandre, the co-interne, tes rires et ton humour résonne encore dans l'open space.

À Baptiste, mon globe trotters. Ton optimisme et ta bonne humeur n'ont aucune limite.

À Thibault, mon biker, ta fidélité et ta détermination sont un exemple pour moi.

À François, tu es aussi brillant que généreux. Des QCMs jusqu'aux dissections, merci pour ton amitié.

À Hortense, une des plus belles rencontres à Nantes, de l'externat à l'Afrique du Sud puis notre coloc rue Racine, merci pour ton soutien sans faille.

À Lucile et Guillaume, vous êtes deux pépites, merci pour votre amitié douce et sincère.

À Laura, Paul, Zhand, Clément, Victo, Clémence et Amélie, vous avez été une évidence. Merci de m'avoir si bien intégré. J'ai beaucoup d'affection pour chacun d'entre vous.

À Copain Louis qui me suit depuis le berceau et ce n'est que le début.

À Anaïs, tant de points communs et de valeurs que nous partageons. Ta présence dans ma vie est une chance.

À Louis, de la primaire à l'internat tu as toujours été à mes côtés. Ton amitié est précieuse.

À Arthur dont une thèse ne suffirait pas à résumer notre amitié unique. En un mot : Chen.

## **À ma belle-famille,**

À Philippe, Christelle, Vincent, Jade et Mamie Joëlle, merci de m'avoir si bien accueilli dans votre famille. Quel bonheur d'avoir pu vivre tous ces moments avec vous, le futur promet d'être remplies de joies.

## **À ma famille,**

À Pétrus, cette boule de poile qui m'a tenu compagnie nuit et jour dans l'écriture de cette thèse.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines. Merci pour votre présence à mes côtés.

À Matthieu, mon frère, mon parrain, mon numéro 1. Tu es une source d'inspiration et de réconfort. Chacun des moments passés à tes côtés est rempli de bonheur et de partage.

À Thomas, tu as tracé ma route et je ne serais pas le médecin que je suis si je ne t'avais pas eu comme exemple. Je t'admire mon artiste, pour ton courage, ton sens de la famille et ton sourire.

À Louis, mon petit frère si ingénieux. Ta gentillesse n'égale que ton intelligence. Merci de l'aide que tu m'as apportée pendant toutes ces années. Un jour ça sera ton tour, garde le cap !

À Marie, tu es déjà bien lancé pour devenir un médecin formidable. Tu as tant de qualité, mais ce qui brille le plus est ta détermination et ton grand cœur.

À Lucie, tu n'es plus la petite dernière pleine d'insouciance, mais une battante qui voit les épreuves comme des défis. J'ai hâte de voir ta finesse d'esprit et tes nombreux talents s'exprimer pleinement.

À mes belles-sœurs, Aurèle, Marion et Marie, merci pour les délicieux moments que vous nous apportez. Vous avez toutes une place unique et particulière dans mon cœur.

À Théa, un jour viendra où tu pourras lire ton parrain. Je fonds à te voir grandir, tu es un soleil dans ma vie.

À mes grands-parents qui m'ont comblé d'amour et m'ont tant appris.

À mes parents, à qui cette thèse est dédiée. Vous m'avez soutenu et encouragé tous les jours pendant plus de 10ans d'études.

Maman, tu as tout donné pour nous. Tes barquettes, ton organisation et tes conseils avisés sont des catalyseurs de réussite. Je ne serais pas allé bien loin sans toi.

Papa, avec bienveillance tu m'as toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Tant de choses découvertes à tes côtés, tu continues de m'inspirer tous les jours.

Merci à vous deux du fond du cœur.

## **À ma Sixtine,**

Ma team, mon amour,

Comme promis maintenant c'est à mon tour de me prêter à l'exercice. Merci pour ton soutien et ta présence au quotidien. Nous avons traversé les turbulences et les défis de ces derniers mois et pour beaucoup grâce à toi. Tu es une coéquipière en or. Ton courage, ton humour et ta générosité sont des qualités qui font de toi une femme d'exception. Je suis fier d'être à tes côtés.

**À Poupou** qui pilote entre les étoiles.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Anticorps anti-nucléaires
ACFA	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
ACG	Artérite à cellules géantes
AIT	Accident ischémique transitoire
ALK	Anaplasie lymphoma kinase
ANCA	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AOD	Anticoagulant oraux direct
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APL	Anti-phospholipides
ATCD	Antécédents
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
C1J1	Cure n°1 et jour n°1
CAR-T cells	Chimeric antigen receptor T-cells
CBPNPC	Carcinome bronchopulmonaire non à petite cellule
CD	Cluster de différenciation
CDKi	Cyclin-dependent kinase inhibitor proteins
CI	Cardiopathie ischémique
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
COX	Cyclooxygenase
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CRP	C-reactive protein
CT	Chimiothérapie
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4
EGFR	Epidermal Growth Factor Resceptor
EIASI	Effet indésirable associé au système immunitaire
EP	Embolie pulmonaire
ESC	European society of cardiology
ETA	Évènements thromboemboliques artériels
ETV	Évènements thromboemboliques veineux
FT	Facteur tissulaire
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
ICI	Inhibiteur de point de contrôle immunitaire
IFN	Interféron

IL	Interleukin
IPS	Indice de pression systolique
IQ	Interquartile
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITK	Inhibiteur de la tyrosine kinase
KIT	Tyrosine-protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MET	Mesenchymal epithelial transition factor
MTEA	Maladie thromboembolique artérielle
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
NET	Neutrophil extracellular traps
NK	Natural killer
NRAS	Neuroblastoma RAS viral
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
OVCR	Occlusion veine centrale de la rétine
PAR2	Protease activated receptor 2
PD-1	Programmed cell death 1
PDL-1	Programmed death-ligand 1
PPR	Pseudopolyarthrite rhizomélique
ROS-1	Gène c-ROS oncogène 1
SCA	Syndrome coronarien aiguë
TCR	T cell receptor
TDM	Tomodensitométrie
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNM	T = taille de la tumeur primaire N = atteinte des ganglions lymphatiques (« Nodes ») M = présence de métastases
TVMS	Thrombose veineuse du membre supérieur
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVMI	Thrombose veineuse des membres inférieurs
VEGF	Vascular endothelial growth factor
vWF	Facteur Willebrand

## TABLE DES MATIERES :

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Thrombose et cancer .....</b>	<b>9</b>
1.1.1. État d'hypercoagulabilité et cancer .....	9
1.1.2. Maladie thromboembolique veineuse et cancer.....	12
1.1.3. Maladie thromboembolique artérielle et cancer.....	17
1.1.4. Toxicité vasculaire et thérapie anticancéreuse.....	18
<b>1.2. Inhibiteur de point de contrôle immunitaire et cancer .....</b>	<b>22</b>
1.2.1. Généralités.....	22
1.2.2. Toxicités des inhibiteurs de point de contrôle.....	29
1.2.3. Cancer du poumon non à petites cellules et inhibiteurs de point de contrôle.....	36
1.2.4. Mélanome et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire .....	38
<b>1.3. Risque thrombotique et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....</b>	<b>41</b>
1.3.1. Physiopathologie.....	41
1.3.2. Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et évènements vasculaires thrombotiques.....	43
1.3.3. Rationnel de l'étude .....	47
<b>2. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>48</b>
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>51</b>
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>65</b>
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>74</b>
<b>6. REFERENCES.....</b>	<b>75</b>
<b>7. ANNEXES.....</b>	<b>87</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS :

<b>Tableau 1 : Effets indésirables liés au système immunitaire des inhibiteurs de points de contrôles</b>	35
<b>Tableau 2 : Caractéristiques clinico-biologiques de la population</b>	52
<b>Tableau 3 : Types d'antécédents artériels</b>	53
<b>Tableau 4 : Types d'antécédents veineux</b>	54
<b>Tableau 5 : Caractéristiques des néoplasies et du traitement par ICI</b>	55
<b>Tableau 6 : Évolutions sous ICI des mélanomes et des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC)</b>	56
<b>Tableau 7 : Effets indésirables liés à l'immunité (EIASI)</b>	57
<b>Tableau 8: Effets indésirables liés à l'immunité (EIASI) et inhibiteur de point de contrôle (ICI)</b>	58
<b>Tableau 9 : Caractéristiques des évènements thrombotiques</b>	59
<b>Tableau 10 : Contextes des évènements thromboemboliques veineux</b>	61
<b>Tableau 11 : Étiologies des évènements artériels</b>	61
<b>Tableau 12 : Évènements sous traitement antithrombotique</b>	62
<b>Tableau 13 : Caractéristiques cliniques des ETV récidivants</b>	62
<b>Tableau 14 : Modèle de Cox des évènements veineux sous ICI</b>	63
<b>Tableau 15 : Littérature concernant les ICI et le risque thromboembolique</b>	66
<b>Figure 1 : Synapse immunitaire simplifiée dans une cellule T naïve CD8 (ou CD4)</b>	24
<b>Figure 2 : Mécanisme des points de contrôle immunitaires et des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (93)</b>	26
<b>Figure 3 : Rôle de PD-1 et le blocage de PD-1 dans l'homéostasie de la plaque d'athérome</b>	42
<b>Figure 4 : Diagramme de flux de sélection des patients</b>	51
<b>Figure 5 : Territoire des évènements vasculaires</b>	59
<b>Figure 6 : Analyse de survie</b>	64
<b>Annexe 1: Classification TNM et stade du cancer du Poumon</b>	87
<b>Annexe 2 : Classification TNM et stade du cancer du Mélanome</b>	88
<b>Annexe 3 : Fichier de recueil standardisé</b>	89

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Thrombose et cancer

### 1.1.1. État d'hypercoagulabilité et cancer

La pathogénie de l'état d'hypercoagulabilité dans les néoplasies malignes implique l'interaction de plusieurs phénomènes. Une tumeur active peut augmenter l'état d'hypercoagulabilité et le risque thrombotique par divers processus. L'activité procoagulante peut être exprimée directement par les cellules tumorales ou indirectement via le tissu de l'hôte en réponse à la tumeur (1). La coagulation et les cancers sont liés par des mécanismes complexes, si bien que les néoplasies stimulent les voies de l'hémostase, mais il a été également mis en évidence que l'activation de la coagulation peut favoriser le développement et l'extension du cancer.

#### *a. Mécanismes impliqués dans les états d'hypercoagulabilités*

**Le facteur tissulaire** (FT) forme un complexe avec le facteur VII pour activer le facteur IX et le facteur X, initiant ainsi la cascade de la coagulation. Le FT est une protéine transmembranaire exprimée par certaines cellules normales du tissu parenchymateux et conjonctif, mais aussi par de nombreuses cellules malignes telles que les sarcomes, les mélanomes, les neuroblastomes, les lymphomes, les cancers du pancréas et colorectaux, les cancers de l'ovaire et la leucémie promyélocytaire aiguë (2,3).

Des **microparticules contenant le facteur tissulaire** peuvent être présentes dans le plasma, en effet elles correspondent à des molécules ne possédant pas le domaine transmembranaire. Il existerait un intérêt d'évaluer l'importance de ces FT sanguins ainsi que leurs rôles potentiels dans la pathogenèse de l'état d'hypercoagulabilité qui accompagne le cancer, mais aussi dans la septicémie et la drépanocytose (4).

**Les molécules procoagulantes liées au cancer** tel que la cystéine protéase dépendante du calcium a été retrouvée dans les tissus malins et fœtaux, mais pas dans les tissus normalement différenciés. Il active directement le facteur X, indépendamment du complexe du facteur VIIa. On a observé la présence de molécules procoagulantes dans des extraits de cellules obtenus de patients atteints de

leucémie promyélocytaire aiguë, de mélanome malin, de cancers du côlon, du sein, du poumon et du rein (5).

**Les activités procoagulantes exprimées par les tissus de l'hôte** - Les cellules normales peuvent être stimulées et exprimer une activité procoagulante (6). Parmi ces activateurs, nous pouvons citer la P-sélectine, présente dans les granules alpha des plaquettes et les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales. La P-sélectine augmente l'expression du facteur tissulaire sur les monocytes et les cellules endothéliales.

Des taux plasmatiques élevés de P-sélectine sont corrélés aux thromboses dans des modèles animaux et ont été associés à un risque accru de MTEV chez les patients cancéreux (7).

**Les monocytes** n'expriment que peu ou pas d'activité procoagulante. Rarement, ils peuvent être amenés à produire le facteur tissulaire et d'autres activateurs directs du facteur X via les antigènes, les cytokines, les complexes immuns, et le complément.

Les monocytes peuvent également être activés par des antigènes spécifiques aux tumeurs, par des complexes immunitaires impliquant des antigènes tumoraux, ou indirectement par des cytokines sécrétées par d'autres cellules immunitaires en réponse à des antigènes liés aux tumeurs. Dans une étude portant sur des patients atteints d'un cancer du poumon, des macrophages alvéolaires pulmonaires proches de la tumeur ont exprimé une activité accrue du facteur tissulaire in vitro par rapport aux cellules des témoins normaux ou aux macrophages du côté controlatéral du néoplasme (8).

**Les plaquettes** - Une réactivité plaquettaire accrue secondaire à des anomalies clonales (par exemple, des troubles myéloprolifératifs) ou à des interactions tumeur-plaquettes pourrait contribuer à l'hypercoagulabilité (9).

Parmi les autres mécanismes augmentant l'activation plaquettaire dans les tumeurs malignes, on peut citer la génération de thrombine induite par la tumeur, la production d'ADP par les cellules tumorales et des niveaux élevés de facteur von Willebrand (vWF) (10).

**Les cellules endothéliales** peuvent devenir procoagulantes sous l'influence de cytokines inflammatoires et d'autres produits peptidiques. Le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine (IL-1) augmentent tous deux l'expression des molécules d'adhésion des leucocytes, du facteur d'activation des plaquettes et du facteur tissulaire. Le TNF supprime également l'activité fibrinolytique endothéliale, augmente la production d'IL-1 par les cellules endothéliales et régule à la baisse l'expression de la thrombomoduline, ce qui diminue l'activation de la protéine C anticoagulante.

En vertu de ces effets, le TNF est capable d'augmenter considérablement l'état procoagulant et de supprimer les propriétés anticoagulantes des cellules endothéliales vasculaires (11).

**Les polynucléaires neutrophiles** mourants peuvent produire des structures appelées « pièges extracellulaires de neutrophiles » (NET), qui sont composées de chromatine décondensée recouverte de protéines cellulaires. Les NET peuvent être produits dans un certain nombre de conditions infectieuses et inflammatoires. Leurs rôles sont actuellement étudiés dans la formation de thrombus, et notamment avec certaines tumeurs malignes (12).

Les mécanismes suivants, spécifiques aux tumeurs, peuvent également interagir :

**Les polyphosphates** fournissent une surface chargée négativement qui déclenche la voie intrinsèque de la coagulation. Une étude, utilisant des échantillons de plasma de patients atteints d'un cancer de la prostate, a identifié des protéasomes riches en polyphosphates qui pourraient favoriser la génération de thrombine via l'activation du facteur de coagulation XII. L'abondance de ces vésicules était corrélée à un historique clinique de thrombose (13).

**L'oncogène MET** est un récepteur de tyrosine kinase pour le facteur de croissance des hépatocytes qui est exprimé dans un certain nombre de types de tumeurs. Un syndrome d'hypercoagulabilité a été imité dans un modèle animal en ciblant l'oncogène MET humain activé sur le foie murin, favorisant notamment la cancérogenèse dans le foie. Ce syndrome a été précédé et accompagné de thromboses veineuses, pouvant évoluer vers des hémorragies internes mortelles (14).

### **Interaction coagulation et développement du cancer**

La voie du facteur tissulaire implique des mécanismes qui arrêtent les saignements, limitent l'infection après une blessure en contribuant à la réparation des plaies et à la restauration de l'intégrité des tissus. De nombreuses fonctions de ces voies de protection de l'hôte sont exploitées par les cellules tumorales pour augmenter le risque thrombotique, mais aussi modifier le microenvironnement tumoral et favoriser les métastases.

Dans le microenvironnement tumoral, le fibrinogène en liens avec l'inflammation et la thrombine favoriserait la progression du cancer et pourrait amorcer à distance des niches prémétastatique. Des données expérimentales ont donc démontré que l'inhibition de la cascade de coagulation à différents stades et le blocage des voies d'activation sélective des plaquettes limiteraient la dissémination métastatique des tumeurs (15).

## ***b. Comorbidités des patients***

De nombreux facteurs de comorbidité s'intégrant dans la triade Virchow (16) peuvent jouer un rôle important et déterminer si une augmentation asymptomatique de la coagulabilité se manifeste cliniquement.

Un certain nombre de facteurs cliniques peuvent contribuer à la tendance thrombotique chez les patients cancéreux (17). On peut notamment citer, l'âge avancé des patients, la stase veineuse due à l'obstruction de la circulation sanguine par la tumeur ou à l'immobilité du patient (alitement, hospitalisation), certains médicaments antinéoplasiques, les infections, la coagulation intravasculaire disséminée, la thrombocytose, la leucocytose et des cathéters veineux centraux utilisés pour les chimiothérapies.

### **1.1.2. Maladie thromboembolique veineuse et cancer**

#### ***a. Incidence et risque de la maladie thromboembolique veineuse et cancer***

Le type de tumeur, sa localisation, son stade, le temps écoulé depuis le diagnostic ainsi que les comorbidités des patients et certaines thérapies anticancéreuses influencent le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (18–20).

Il est important de préciser trois cas de figure, d'une part un évènement thrombotique veineux peut précéder un cancer, d'autre part une MTEV peut révéler une pathologie néoplasique et enfin un cancer actif connu peut s'associer à une maladie thromboembolique.

Une MTEV symptomatique se produit chez 5 à 15 % des patients atteints de cancer (21,22). Malgré cette fréquence élevée, la plupart des personnes atteintes de cancer ne développent pas de MTEV. Dans une étude, 78 % des cancers ont été diagnostiqués avant la survenue d'évènement TEV (23).

Les évènements thromboemboliques se produisent dans la plupart des cas lors d'une pathologie cancéreuse cliniquement évidente (24). Ainsi, la majorité des cancers associés aux MTEV symptomatiques ont été diagnostiqués au moment de l'évènement thromboembolique.

Parmi les sites de cancer les plus fréquemment diagnostiqués au moment de la MTEV, on trouve :

- Poumons 17 %
- Pancréas 10 %
- Colon et rectum 8 %
- Rein 8 %
- Prostate 7 %

Puis suivent les hémopathies malignes, les cancers de l'ovaire et hépatique.

Chez des patients non sélectionnés présentant une MTEV, l'incidence rapportée d'un diagnostic ultérieur de malignité varie de 2 à 25 % (en moyenne 10 %), le risque étant le plus élevé lors des six premiers mois suivant le diagnostic initial (25–29).

L'évènement thromboembolique peut précéder le diagnostic de malignité (25,30,31). Dans une cohorte, 250 patients présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique ont été évalués ; 105 avaient une cause ou un facteur de risque identifié pour la thrombose. Un cancer a été identifié au moment de l'évènement thrombotique chez cinq (3,3 %) des 153 patients sans autre facteur de risque identifiable. Au cours d'un suivi de deux ans, on a constaté une augmentation de l'incidence du cancer chez les patients atteints de thrombose idiopathique par rapport aux 105 patients atteints de thrombose secondaire (8 % contre 2 %). L'incidence du cancer était plus élevée (17 %) parmi les 35 patients atteints de thrombose veineuse idiopathique récurrente.

Concernant une étude de cohorte danoise portant sur 57 591 personnes atteintes de cancer, l'incidence des ETV était la plus élevée au cours de la première année suivant le diagnostic du cancer (taux d'incidence : 15,0 contre 8,6) (20). Un registre américain du cancer portant sur 235 149 cas a révélé un diagnostic de MTEV dans 3 775 cas (1,6 %) ; 12 % des cas de MTEV se sont produits au moment du diagnostic (32).

Chez les patients atteints de cancer, le risque de MTEV semble être le plus élevé au cours de l'hospitalisation initiale, au moment du diagnostic, au début de la chimiothérapie, ainsi qu'au moment de la progression de la maladie (33).

Ainsi le risque semble être influencé par les facteurs suivants :

- Les facteurs tumoraux spécifiques (cf. État d'hypercoagulabilité)

- Les facteurs anatomiques, en effet certaines tumeurs augmentent le risque de MTEV en exerçant une compression externe ou en envahissant directement les gros vaisseaux (34,35).
- Les facteurs de risques liés aux patients avec un risque de MTEV accru chez les patients présentant une MTEV antérieure, un âge avancé, une obésité et une thrombophilie héréditaire. En revanche, le tabagisme ne semble pas augmenter le risque de manière significative (18,34,36–38).
- Les thérapies anticancéreuses avec l'utilisation de certaines chimiothérapies et certaines chirurgies à haut risque (par exemple, les grandes interventions intra-abdominales ou pelviennes).

Le risque global de MTEV par patient est plus élevé chez les patients hospitalisés, mais la grande majorité des événements de MTEV se produisent chez les patients externes (environ 80 %), car la plupart des patients atteints de cancer sont traités en ambulatoire (39).

**Risque de MTEV chez les patients hospitalisés** - Les tumeurs malignes présentant les taux les plus élevés de MTEV étaient les cancers des ovaires, du cerveau, du pancréas et les lymphomes (40).

Les cancers associées au plus grand nombre absolu d'épisodes de MTEV étaient les cancers du poumon, du côlon et de la prostate, en raison de la fréquence relativement élevée de ces cancers dans la population (40).

**Risque de MTEV chez les patients ambulatoire** - Un certain nombre d'études suggèrent que l'incidence de la MTEV est la plus élevée au cours de la première année suivant le diagnostic d'un cancer, pendant la chimiothérapie et chez les personnes atteintes d'une maladie avancée.

## **b. Maladie thromboembolique veineuse et mortalité**

Le diagnostic de MTEV est un prédicteur significatif de la diminution de la survie au cours de la première année de suivi pour tous les types de cancer (risque relatif global médian : 3,7).

Le liens entre la MTEV et les cancers est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les personnes atteintes de cancer dans divers contextes (23,41,42).

Une étude portant sur huit millions de patients admis à l'hôpital pour une MTEV a montré que la MTEV associée au cancer induit une mortalité plus élevée que la MTEV dans une population non cancéreuse (40). La probabilité de décès dans les six mois était de 94 % chez les patients présentant

une tumeur maligne concomitante, et de 29 % chez les patients sans cancer. Par ailleurs, une maladie métastatique au moment du diagnostic était le plus fort prédicteur du développement de la MTEV. Cependant, la causalité n'a pas été démontrée. La MTEV semble être un marqueur plutôt qu'un facteur de risque indépendant de mortalité précoce. Par ailleurs, on manque de données de haute qualité pour soutenir une amélioration de la mortalité avec l'anticoagulation.

### *c. Dépistage et évaluation de la malignité occulte*

En général, en dehors du dépistage du cancer en fonction de l'âge, l'évaluation systématique de la malignité occulte chez les patients non sélectionnés ayant reçu un diagnostic de MTEV ou chez les patients présentant une MTEV provoquée n'est pas justifiée.

Cependant, il est admis en pratique courante d'effectuer des tests supplémentaires chez des patients appartenant à des populations dont on pense qu'elles présentent un risque élevé de malignité.

Bien que le dépistage conduise à une identification accrue du cancer, aucun avantage de survie convaincant dû à une quelconque stratégie de dépistage n'a été démontré chez les patients qui présentent une MTEV. Par conséquent, l'objectif principal de l'évaluation de la malignité dans cette population est l'identification précoce du cancer, plutôt que la prévention des décès liés au cancer.

Outre l'absence de bénéfice en termes de survie d'un test étendu, une évaluation limitée permet d'identifier la plupart des cancers chez les patients présentant un ETV non provoqué.

Dans un essai sur 854 patients présentant un premier épisode d'ETV non provoqué, une stratégie de dépistage limitée a permis d'identifier deux tiers des cancers à un an (28). Le taux de détection du cancer n'était pas significativement augmenté lorsqu'une stratégie complète était utilisée (4,5 contre 3,2 %).

Dans une méta-analyse de 10 études évaluant les stratégies de dépistage du cancer chez les patients atteints d'ETV non provoqué, la prévalence du cancer à 12 mois était de 5 %. Bien que les stratégies extensives aient détecté plus de cancers que les stratégies limitées, cet écart n'était pas significatif à 12 mois (43).

La capacité à prédire les personnes à risque est difficile, bien qu'une étude rétrospective ait rapporté que le score RIETE pouvait être utile (44).

Une approche plus agressive et orientée vers les symptômes du dépistage du cancer peut être réalisée chez les patients considérés à haut risque de malignité (45). On pourrait citer : les patients présentant des symptômes/signes évocateurs d'une malignité sous-jacente, les patients présentant une MTEV récurrente, les patients présentant une thrombose hépatique, porte, splanchnique, cérébrale ou présentant une thromboembolie artérielle (TEA) (46).

#### *d. Prévention de la MTEV et cancer*

La décision d'utiliser l'anticoagulation pour la prévention primaire tient compte du risque de MTEV ainsi que du risque d'hémorragie dû aux anticoagulants, du coût des médicaments et du mode d'administration, qui peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie.

Les patients sont généralement stratifiés selon qu'ils sont hospitalisés pour une maladie aiguë ou une opération chirurgicale, ou qu'ils sont ambulatoires. Les personnes atteintes d'un cancer représentent un groupe particulièrement à risque dans tous ces contextes. Cependant, les avantages de l'anticoagulation prophylactique ne sont pas clairs pour de nombreux sous-groupes de patients (47,48)

Plusieurs scores permettant de prédire le risque de MTEV chez les patients atteints de cancer ont été mis au point. Parmi ceux-ci, le score de Khorana, introduit en 2008, a été validé dans de grandes cohortes de patients atteints de diverses tumeurs malignes et soumis à une chimiothérapie (49). Le score de Khorana est calculé en attribuant des points aux paramètres disponibles pour la plupart des patients (c'est-à-dire le site de la tumeur primaire, les paramètres hématologiques et l'indice de masse corporelle). La plupart des études sur le score de Khorana évaluent la performance du score sur six mois d'observation, ce qui correspond souvent à la durée de la chimiothérapie. Le risque de MTEV pour les personnes ayant obtenu un score de 2 ou plus (critère utilisé dans les essais AVERT et CASSINI) était de 8,9 %. Les auteurs ont noté que la question de savoir si ce risque de 9 % justifie une thromboprophylaxie fait l'objet de débats (50).

### **1.1.3. Maladie thromboembolique artérielle et cancer**

#### ***a. Incidence et mortalité***

Le cancer est associé à une incidence accrue de thrombose. Il existe beaucoup plus de données sur la MTEV que sur les thromboses artérielles dans le cancer. Néanmoins, les événements thrombotiques artériels (ETA) associés au cancer sont de plus en plus reconnus dans certaines tumeurs malignes et en association avec les thérapies anticancéreuses (51).

La pathogenèse des événements thrombotiques artériels dans le cancer est complexe et le risque individuel d'ETA pour un patient est le résultat d'une interaction multifactorielle entre le risque cardiovasculaire individuel, les comorbidités, la spécificité du cancer et le traitement choisi (52).

La maladie thromboembolique artérielle (MTEA) est moins fréquente que la MTEV chez les patients atteints de cancer. Des analyses de cohortes rétrospectives suggèrent que l'incidence de la thromboembolie artérielle varie de 2 à 6 %, et semble plus élevée chez ceux qui reçoivent une transfusion sanguine (53,54).

De même, les taux de MTEA et de la mortalité sont plus élevés chez les patients atteints de cancer. La MTEV et la MTEA ont été associées à un pronostic plus défavorable dans plusieurs tumeurs malignes. (55)

Chez les personnes sous chimiothérapie, on peut souligner qu'un événement thrombotique artériel peut être à l'origine d'un nombre important de décès. Une étude portant sur 4466 patients ambulatoires atteints de cancer et recevant une chimiothérapie a révélé qu'une thrombose était l'une des trois causes de décès les plus fréquentes (56). La majorité des décès liés aux maladies thromboemboliques étaient dus à des thromboses artérielles (par exemple, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) plutôt qu'à des MTEV. Sur les 141 décès survenus pendant l'administration d'une chimiothérapie (3,2 %), les trois principales causes de décès étaient la progression du cancer (71 %), l'infection (9 %) et la maladie thromboembolique (9 % au total, 5,6 % artériels, 3,5 % veineux).

## ***b. Manifestations cliniques***

Une étude suggère que chez les patients atteints de tumeurs malignes, les sources les plus fréquentes d'ETA seraient l'endocardite marastique et l'embolie paradoxale résultant d'une thrombose veineuse profonde et d'un shunt droite-gauche (38).

Les manifestations paranéoplasiques peuvent atteindre l'ensemble des territoires artériels. Il a été observé des atteintes cérébrales, cardiaques, des membres inférieurs ou digitale notamment associées aux cancers solides et aux syndrome myéloprolifératifs (57,58).

### **1.1.4. Toxicité vasculaire et thérapie anticancéreuse**

#### ***a. Généralités***

Une caractéristique commune à la chimiothérapie et aux nouveaux traitements anticancéreux est l'apparition fréquente d'une toxicité vasculaire, principalement médiée par des lésions de l'endothélium. Le cancer est souvent associé à une hypercoagulabilité due à la modification des facteurs de coagulation, à la stase veineuse locale, à la chirurgie et à la présence d'un cathéter veineux central. En outre, les médicaments anticancéreux peuvent également participer à la majoration du risque de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle.

Bien que les mécanismes puissent varier d'un agent à l'autre, les manifestations cliniques peuvent se chevaucher avec l'hypertension artérielle, des événements artériels vasospastiques et thrombotiques (ischémie et infarctus du myocarde, ischémie périphérique et gangrène des membres), des événements veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) ou un syndrome de fuite capillaire. Différents mécanismes sont impliqués dans le lien associant thérapies anticancéreuses et mécanismes thrombotiques.

L'endothélium est une couche cellulaire qui tapisse l'ensemble de la circulation artérielle et veineuse. Grâce à la synthèse et à la libération finement ajustées de facteurs vasodilatateurs (oxyde nitrique, prostacycline) et vasoconstricteurs (angiotensine II et l'endothéline 1), l'endothélium module le tonus vasculaire, la thrombose et l'inflammation. Les lésions endothéliales qui entraînent la libération de

particules procoagulantes, l'exposition du collagène sous-endothélial ou du facteur tissulaire peuvent accroître le risque de thromboembolique.

### ***b. Principales molécules de toxicité vasculaire et prothrombogènes***

Les **sels de platines** (comme le **cisplatine** ou le **carboplatine**) ont été associés à des lésions endothéliales et à des événements cardiovasculaires (59). Un certain nombre d'études portées sur le cisplatine ont révélé une incidence entre 1 et 5 % de MTEV (60). Cependant des méta-analyses décrivent le risque comme faible. Par ailleurs, aucun effet majeur sur le risque de thrombose artérielle n'a été démontré.

Les **agents alkylants** (comme le **cyclophosphamide**) sont associés à un profil de toxicité vasculaire similaire à celui observé avec les composés du platine (61)

Les **anti-microtubulaires** type **taxanes** (**paclitaxel** et **docétaxel**) activent l'apoptose cellulaire par arrêt mitotique ayant pour conséquence d'altérer l'endothélium et la voie du VEGF. Cliniquement, la toxicité peut s'exprimer notamment par une hyperperméabilité capillaire et une ischémie myocardique. D'autres agents anti-microtubulaire type **alcaloïde** (**vincristine** et **vinblastine**) peuvent provoquer des phénomènes de Raynaud et une hypertension artérielle (59).

Les **antimétabolites** types **fluoropyrimidine 5-fluorouracil** (5-FU) et la **capécitabine** provoquent des vasospasmes des artères coronaires (jusque dans 5,4 % des cas) (59).

Les **anthracyclines** (tel que la doxorubicine), inhibiteurs de la synthèse de l'ADN et de l'ARN, peuvent provoquer des dysfonctions endothéliales et des cardiomyopathies. La bléomycine est connue pour pouvoir donner des phénomènes de Raynaud, des ischémies myocardiques et de l'hypertension pulmonaire (59).

**L'asparaginase** consomme l'acide aminé asparagine, par conséquent, le niveau plasmatique de plusieurs facteurs de la coagulation sont réduits et seraient responsables des risques accrus de saignement et de thrombose (62–64). Le risque de thrombose accru chez l'enfant comme chez l'adulte serait dû à des niveaux réduits d'antithrombine, de protéine C et/ou de protéine S (65). Le risque de saignement peut être dû à une combinaison d'effets et notamment une hypofibrinogénémie avec des taux de fibrinogène souvent inférieurs à 1 g/L.

**Les thérapies hormonales**, comme le tamoxifène ou le raloxifène, pourraient augmenter le risque thrombotique. Le tamoxifène utilisé dans le cancer du sein est associé à un taux accru de MTEV en particulier au cours des premières années d'utilisation. Par ailleurs il y aurait un effet procoagulant supplémentaire lorsque le tamoxifène est ajouté à une chimiothérapie (66). Le risque global de MTEV serait compris entre 1 et 3 %. La possibilité que le tamoxifène soit associé à une incidence accrue de MTEA (notamment les accidents vasculaires cérébraux) a été soulevée et reste débattue. Le raloxifène, modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes, est associé à un risque accru de MTEV, bien que ce risque semble moindre qu'avec le tamoxifène (67).

Concernant les **immunomodulateurs** (comme le thalidomide et le lenalidomide), des maladies thromboemboliques veineuses ont été observées chez jusqu'à 24 % des patients atteints de myélome multiple le plus souvent en combinaison avec d'autres agents (dexaméthasone, doxorubicine) (68). D'autres médicaments utilisés dans le myélome multiple, comme le bortézomib (inhibiteur du protéasome), ne présenterait pas le même sur risque thrombotique que le thalidomide (69).

**Les anti-VEGF** sont des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) bloquant l'angiogenèse en inhibant les actions du VEGF, soit grâce à un anticorps monoclonal (**bevacizumab**), soit des molécules de fusion du récepteur du VEGF (**aflibercept**) ou encore via d'autres facteurs (**le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib, le vandétanib, le cabozantinib, l'axitinib, le ponatinib, le lenvatinib et le régorafénib**). La principale hypothèse de toxicité vasculaire est que la perturbation des cellules endothéliales induites par les ITK peut faire passer l'endothélium d'une surface naturellement anticoagulante à une surface prothrombotique entraînant l'activation de la coagulation systémique (70). Par ailleurs l'hypertension artérielle est un effet secondaire bien connu de la classe des ITK (59).

Un risque accru d'évènements thromboemboliques artériels a été associé à l'utilisation du bevacizumab, de l'aflibercept et d'autres d'inhibiteurs de l'angiogenèse (71,72). Dans une revue systématique et une méta-analyse, les inhibiteurs de l'angiogenèse ont été associés à un risque plus élevé d'ETA (OR 1,52, IC 95 % 1,17 ; 1,98) (73). Une augmentation de l'incidence des ETA potentiellement mortels (y compris les accidents ischémiques transitoires, les accidents vasculaires cérébraux, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde) a été initialement signalée lors de l'utilisation d'un régime de chimiothérapie contenant du bevacizumab pour le cancer colorectal avancé (74). D'autre part, les données sont moins claires concernant le risque d'évènements thromboemboliques veineux et pourraient être présentes jusque chez 11 % des patients (ETV).

**D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase** notamment utilisés dans la leucémie myéloïde chronique (**imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib et ponatinib**) semblent présenter une toxicité artérielle prédominante avec la présence d'AOMI, d'ischémie myocardique ou d'AVC. Le risque de MTEV semble moins important (75,76).

**Les inhibiteurs de l'EGFR** ont également été associés à des complications thromboemboliques. Deux méta-analyses d'essais randomisés impliquant plus de 10 000 patients ont révélé un risque légèrement accru de MTEV avec les anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'EGFR que sont le cetuximab et le panitumumab (RR compris entre 1,3 et 1,5) (77,78).

**Les inhibiteurs des kinases cyclinodépendantes (CDKI)** peuvent augmenter le risque de MTEV. Dans une série de 424 femmes atteintes d'un cancer du sein traitées majoritairement par le palbociclib, on a enregistré 38 épisodes de MTEV (6,3 %) au cours de la première année (79).

D'autres agents tels que le trastuzumab (anti-HER2), l'interleukine-2, les CAR-T cells pourraient être associées à des toxicités vasculaires et thromboemboliques.

## 1.2. Inhibiteur de point de contrôle immunitaire et cancer

### 1.2.1. Généralités

Les domaines de l'immunologie et de l'oncologie sont liés depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Des progrès dans la compréhension entre le système immunitaire et le développement des tumeurs ont conduit à de larges avancées thérapeutiques qui sont maintenant étudiées dans la plupart des types de cancers.

Avec l'introduction des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), de nouvelles options thérapeutiques sont désormais disponibles en oncologie médicale. Les ICI entravent les mécanismes d'échappement immunitaire des tumeurs en ciblant la protéine de mort cellulaire programmée 1 ou son ligand (PD-1/PD-L1) ou la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4). L'induction d'une forte réponse immunitaire systémique antitumorale a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients atteints de mélanome, de cancer du poumon non à petites cellules, de carcinome à cellules rénales, de carcinome épidermoïde de la tête et du cou et d'autres cancers (80,81). Cependant, les thérapeutiques peuvent être accompagnées de divers effets secondaires et notamment des manifestations d'auto-immunité.

#### *a. Immunologie des tumeurs*

Il a été mis en évidence de multiples types de cellules impliquées dans la reconnaissance et le rejet des tumeurs. Une réponse immunitaire cytotoxique efficace et spécifique contre une tumeur nécessite une interaction complexe entre divers types de cellules du système immunitaire inné et adaptatif (82).

**Les lymphocytes CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup>** initient la distinction entre les antigènes du soi et ceux du non-soi, par la reconnaissance au niveau d'une "synapse immunitaire" (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

**Les cellules tueuses naturelles (NK)** n'ont pas besoin de la présentation de l'antigène par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour exercer une activité cytotoxique. Les cellules NK ciblent les cellules ayant une faible expression du CMH de classe 1 pour les détruire. Comme les cellules T, les cellules NK expriment également de nombreuses molécules inhibitrices (83).

Des types cellulaires, tels que les cellules T régulatrices (Treg) et les cellules suppressives dérivées myéloïdes inhibent largement l'activité des lymphocytes T cytotoxiques. Les cellules Th17, sous-population de cellules T CD4<sup>+</sup> qui sécrètent l'interleukine (IL)-17, sont impliquées dans l'auto-immunité et le cancer (84–86).

**Les macrophages** se différencient en au moins deux phénotypes différents : Les macrophages M1, libèrent l'interféron (IFN) gamma et sont responsables de la phagocytose ; les macrophages M2 libèrent des cytokines telles que l'IL-4, l'IL-10, le facteur de croissance transformant bêta (TGF-bêta), et régulent les réponses inflammatoires et favorisent la tolérance (87).

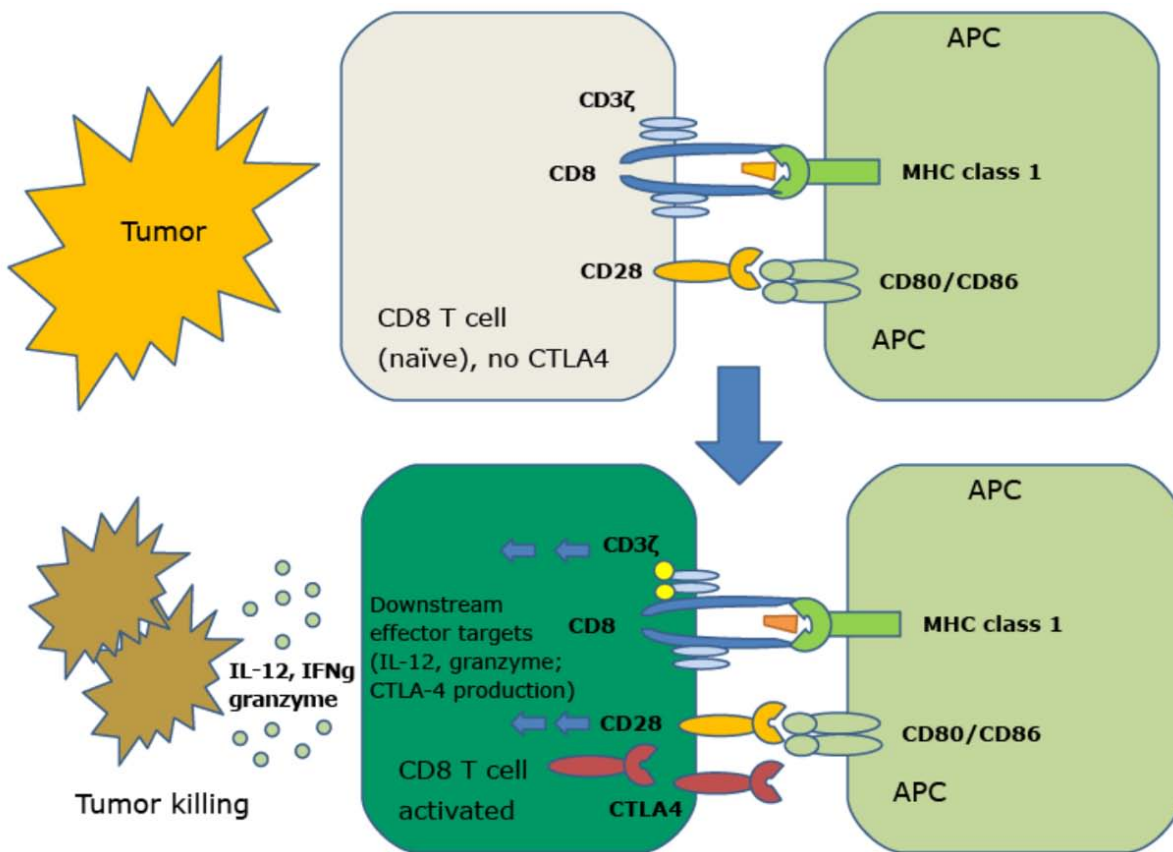
Le complexe du récepteur des lymphocytes T (TCR) se compose de trois éléments principaux : le TCR lui-même, le récepteur CD4 ou CD8, et la molécule CD3. Le récepteur CD4 ou CD8 se lie au CMH. (88).

Le CMH de classe 1 est exprimé par toutes les cellules nucléées et est reconnu par les cellules T CD8+, tandis que les molécules du CMH de classe 2 sont exprimées de manière constitutive par les CPA et sont reconnues par les cellules T CD4+. Pour une activation efficace d'une cellule T CD8+ naïve, son TCR doit se lier à un peptide présenté par le CMH en présence d'un deuxième ensemble de signaux de costimulations. Cette interaction entraîne une signalisation intracellulaire CD3 qui provoque la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 et l'IFN gamma. En l'absence de signaux de costimulation, un état de tolérance périphérique à l'antigène ("anergie") se développe (82,88).

Le signal de costimulation le plus important dans les cellules T naïves est CD28, qui se lie à CD80/86 sur la CPA. Ce processus de costimulation est étroitement régulé par des molécules "agonistes" et des signaux inhibiteurs à la fois sur la CPA et les cellules T, souvent désignés collectivement comme des **molécules de "contrôle immunitaire"**. Des exemples de molécules co-inhibitrices ou de "points de contrôle immunitaires" comprennent la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), la mort cellulaire programmée-1 (PD-1), TIM3 et LAG3. La reconnaissance chronique d'un antigène (tel que celui présent dans un clone malin ou dans une infection virale chronique) peut conduire à une rétro-inhibition de la fonction des lymphocytes T effecteurs, entraînant un phénotype appelé "échappement"(89).

La **"synapse immunitaire"** est le phénomène le plus étudié dans la surveillance immunologique est la capacité des lymphocytes T à distinguer les antigènes du soi et du non-soi, qui sont présentés par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques. Globalement, l'activité cytotoxique d'une cellule T CD8+ est régulé par la présence d'un ensemble de récepteurs stimulateurs et inhibiteurs dont l'expression est régulée par des cytokines. L'ensemble de cette configuration est souvent appelé "synapse immunitaire" (82,88,90) (Figure 1).

**Figure 1 : Synapse immunitaire simplifiée dans une cellule T naïve CD8 (ou CD4).**



*Initialement, les chaînes TCR du lymphocyte T reconnaissent un peptide spécifique présenté par la CPA via la molécule du CMH 1. Le corécepteur CD8 se lie pour stabiliser la synapse. Le CD28 se lie ensuite au CD80/86 pour entraîner une activation en aval qui libère l'IL-12, l'IFN-gamma, et entraîne une rétro-production de CTLA-4 (90).*

Des mécanismes complexes peuvent permettre aux tumeurs d'échapper à la surveillance immunitaire. La théorie dominante de l'influence du système immunitaire sur la progression néoplasique peut être appelée "immunoévaluation du cancer", qui se déroule en trois phases (91) :

- La phase d'élimination est une réponse immunitaire innée et adaptative à des antigènes spécifiques associés à la tumeur. Elle se caractérise par la fonction effectrice des cellules T, B et NK, médiée par des cytokines telles que l'IFN alpha, l'IFN gamma et l'IL-12.
- La phase d'équilibre est un équilibre entre la destruction à médiation immunitaire par le système immunitaire adaptatif (par exemple, les cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> activées) et la persistance de rares clones malins.
- L'échappement immunologique décrit la phase où les clones malins ont acquis la capacité d'échapper au système immunitaire adaptatif.

Plusieurs mécanismes supposés permettent d'échapper à la surveillance immunitaire (92). Ces mécanismes comprennent :

- **La perte ou l'altération d'antigènes spécifiques ou de la machinerie antigénique.** Les tumeurs peuvent perdre l'expression majeure du CMH de classe 1 ou la machinerie intracellulaire nécessaire au transport des antigènes tumoraux vers la surface de la tumeur pour la reconnaissance des cellules T.
- **Les tumeurs peuvent favoriser un microenvironnement immunotolérant** en manipulant des cytokines (augmentation de la sécrétion d'IL-6, d'IL-10 et de TGF-beta ; consommation d'IL-2) qui encouragent l'infiltration de cellules Treg, de cellules suppressives dérivées myéloïdes et d'autres types de cellules qui inhibent la fonction des cellules T cytotoxiques. Ces cellules pourraient alors supprimer la prolifération des lymphocytes T CD4+ et CD8.
- **Les tumeurs peuvent réguler à la hausse l'expression de molécules de contrôle immunitaire** telles que le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) qui favorisent l'épuisement des cellules T périphériques.
- **De nombreuses voies de signalisation cellulaire oncogènes** qui étaient à l'origine considérées comme des accélérateurs de la division et de la croissance cellulaires sont désormais étudiés comme des médiateurs de l'échappement immunologique.

La compréhension de ces mécanismes d'échappement immunologique peut suggérer des mécanismes pour des thérapies basées sur l'immunité qui pourraient être largement applicables à tous les types de cancer.

#### ***b. Approches thérapeutiques et place des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.***

Un certain nombre d'approches thérapeutiques sont à l'étude pour contrôler les tumeurs malignes. Ces approches comprennent les cytokines, les cellules T (inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, agoniste des récepteurs de costimulation), la manipulation des cellules T (CART-cell), les virus oncolytiques, les thérapies dirigées vers d'autres types de cellules et les vaccins.

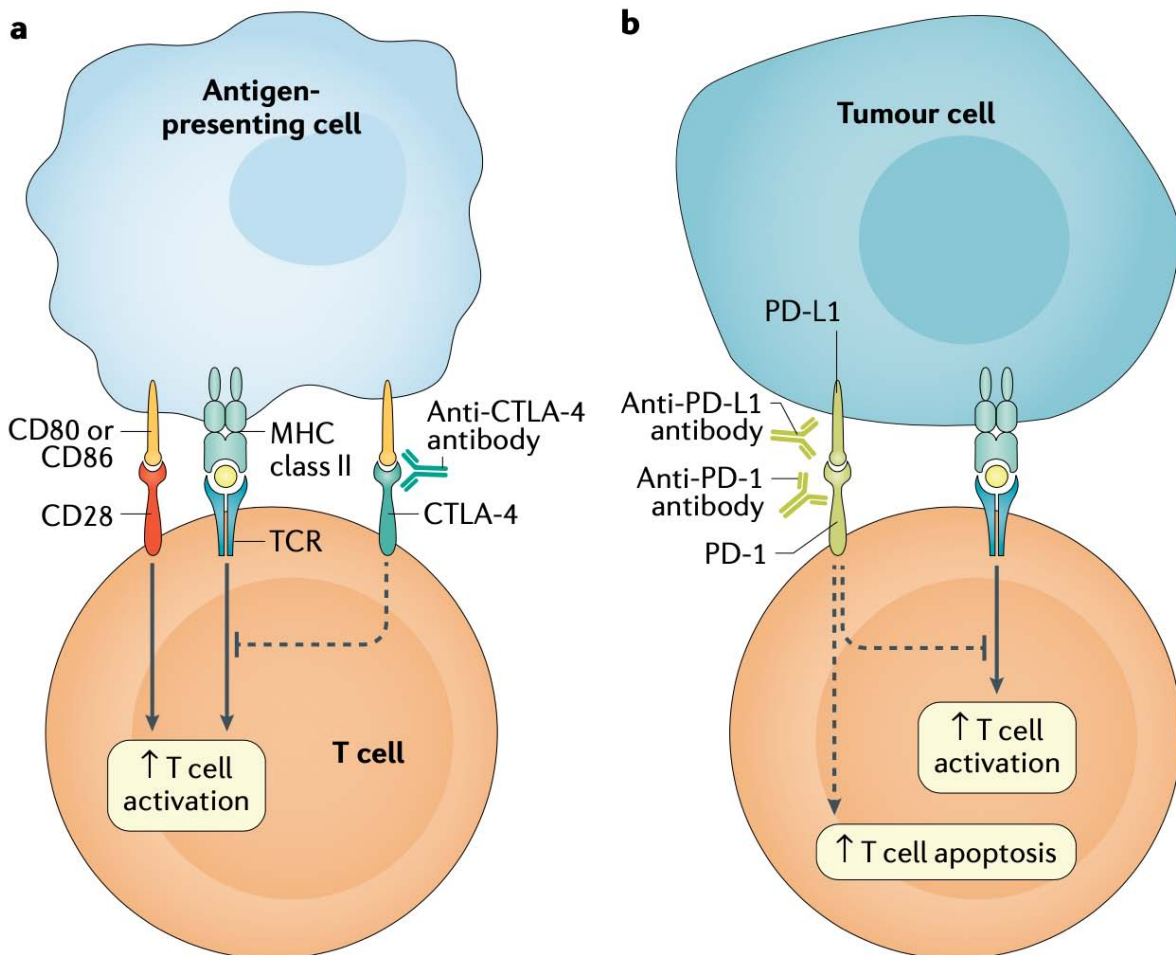
En condition physiologique les ICI, dont les principaux exemples sont les voies du CTLA-4 et PD-1 régulent à la baisse l'activité des lymphocytes T et protège ainsi l'hôte de réponses immunitaires pathologique tes que les maladies auto-immunes. Comme vu précédemment, dans certaine situation oncologique, les tumeurs peuvent détourner ces mécanismes pour échapper au système immunitaire par l'activation des points de contrôle immunitaire. Ainsi l'interférence de ces voies est une approche

thérapeutique intéressante et un moyen d'induire ou de restituer une réponse immunitaire antitumorale (93) (Figure 2).

Les deux principales interactions qui contrôlent l'activation des cellules T sont **la protéine antigène des lymphocytes cytotoxiques 4 (CTLA-4)** sur les cellules T, qui se lie à CD80/86 sur les cellules présentant l'antigène, et **le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1)** qui se lie au ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) ou au ligand de mort cellulaire programmée 2 (PD-L2).

En bloquant ces voies d'inhibition, les inhibiteurs de points de contrôle permettent une activation accrue des lymphocytes T et une réponse immunitaire plus importante contre les tumeurs.

**Figure 2 : Mécanisme des points de contrôle immunitaires et des ICI (93).**



*a | Le CTLA-4 est situé à la surface des cellules T et entre en compétition avec le récepteur CD28 pour se lier au CD80 ou au CD86, bloquant ainsi l'activation des cellules T. Les inhibiteurs du CTLA-4 bloquent le CTLA-4 pour faciliter l'activation des cellules T (ligne pointillée).*

*b | Le PD-1 est un récepteur de surface qui est exprimé par les cellules T et favorise l'apoptose des cellules T spécifiques de l'antigène et réduit l'apoptose des cellules T régulatrices. Le PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales et les cellules myéloïdes. Les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 bloquent l'interaction PD-1-PD-L1, ce qui facilite l'activation et la survie des cellules T (lignes pointillées). (93).*

Le **CTLA-4** exerce son effet lorsqu'il est présent à la surface des cellules des lymphocytes T CD4+ et CD8+, où il a une plus grande affinité pour les récepteurs costimulateurs CD80 et CD86 des cellules présentatrices d'antigènes que pour le récepteur costimulateur CD28 des cellules T (94). L'expression de CTLA-4 est régulée à la hausse par le degré d'activation des récepteurs des lymphocytes T (TCR) et par des cytokines telles que l'IL-12 et l'IFN gamma, formant une boucle de rétro-inhibition sur les cellules effectrices T activées. Par conséquent, CTLA-4 peut être considéré comme un "frein" physiologique à l'activation des cellules T CD4+ et CD8+ déclenchée par les CPA (93)

Le CTLA-4 a été initialement impliqué dans la surveillance immunitaire du cancer lorsque son inhibition dans des modèles murins de sarcomes et d'adénocarcinomes du côlon a entraîné une réduction de la tumeur (95). L'anticorps anti-CTLA-4, l'**ipilimumab**, a été le premier ICI à être approuvé en raison de sa capacité à prolonger la survie des patients atteints de mélanome métastatique (95).

**La mort cellulaire programmée 1 (PD-1)** est une protéine transmembranaire exprimée sur les cellules T, les cellules B et les cellules NK (96). Il s'agit d'une molécule inhibitrice qui se lie au ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) et au PD-L2 (93). PD-L1 est exprimé à la surface de plusieurs types de tissus, y compris de nombreuses cellules tumorales, ainsi que des cellules hématopoïétiques; PD-L2 est plus restreint aux cellules hématopoïétiques. L'interaction PD-1 et PD-L1/2 inhibe directement l'apoptose de la cellule tumorale, favorisant l'épuisement des cellules effectrices T périphériques et la conversion des cellules effectrices T en cellules Treg (97). D'autres cellules telles que les cellules NK, les monocytes et les cellules dendritiques expriment également PD-1 et/ou PD-L1.

En général, PD-1 et PD-L1/L2 sont régulés à la hausse dans le contexte de cytokines pro-effectrices telles que l'IL-12 et l'IFN gamma, ce qui souligne leur rôle de frein physiologique à la fonction effectrice T cytotoxique incontrôlée.

De multiples anticorps contre PD-1 et PD-L1 sont en cours de développement et se sont révélés très prometteurs dans de multiples tumeurs malignes. Le **nivolumab**, le **pembrolizumab** et le **cemiplimab**, qui ciblent tous PD-1, et l'**atezolizumab**, l'**avelumab** et le **durvalumab**, qui ciblent tous PD-L1, ont été approuvés dans diverses indications (par exemple, le mélanome, le carcinome des cellules rénales, le mélanome, le carcinome des cellules rénales, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la tête et du cou, le carcinome urothélial, le lymphome de Hodgkin et le carcinome des cellules de Merkel).

### *c. Critères de réponse à l'immunothérapie.*

**Modèles de réponse** - L'évaluation de l'efficacité des ICI nécessite une compréhension des modèles de réponse potentiellement différents. Les profils de réponse peuvent différer des anticancéreux « classiques » à plusieurs égards (98,99):

- Les patients peuvent présenter une aggravation transitoire de la maladie, se manifestant soit par une progression des lésions connues, soit par l'apparition de nouvelles lésions, avant que la maladie ne se stabilise ou que la tumeur ne régresse. Il convient donc de faire preuve d'une certaine prudence dans l'abandon précoce du traitement. Cependant, ces réponses retardées ne sont généralement pas observées chez les patients présentant une détérioration symptomatique, de sorte que la poursuite du traitement au-delà de la progression ne serait pas recommandée chez ces patients.
- Les réponses peuvent mettre plus de temps à se manifester par rapport à un traitement cytotoxique.
- Certains patients, ne répondant pas aux critères de réponse objectifs, peuvent avoir des périodes prolongées de maladie stable et cliniquement significatives.

**Critères de réponse** - Des critères de réponse liés au système immunitaire ont été proposés pour reconnaître correctement les schémas de réponse non traditionnels observés occasionnellement avec les ICI (99).

- Réponse complète : résolution complète de toutes les lésions mesurables et non mesurables, sans nouvelles lésions. Une réponse complète doit être confirmée par une deuxième évaluation consécutive au moins quatre semaines plus tard.
- Réponse partielle : une diminution de la charge tumorale totale de 50 % ou plus par rapport à la ligne de base, qui doit être confirmée par une deuxième évaluation consécutive au moins quatre semaines plus tard. Cette catégorie permet d'inclure la progression de certaines lésions ou l'apparition de nouvelles lésions, tant que la charge tumorale totale répond au critère de réponse.
- Maladie stable : ne pas répondre aux critères de réponse partielle ou complète ou de maladie progressive.
- Maladie progressive : une augmentation de la charge tumorale de 25 % ou plus par rapport à la charge tumorale minimale enregistrée. Cela doit être confirmé par une deuxième évaluation consécutive, au moins quatre semaines après la documentation initiale d'une augmentation de la tumeur.

Chez les patients sous ICI, l'utilisation de ces critères de réponse liés au système immunitaire est importante. En effet, l'application des critères traditionnels d'évaluation de réponse (RECIST) peut conduire à un arrêt prématuré du traitement chez des patients qui finissent par répondre au traitement ou dont la maladie se prolonge (100).

## 1.2.2. Toxicités des inhibiteurs de point de contrôle

### *a. Pathogenèse*

Les ICI peuvent entraîner des lésions tissulaires hors cible, connues sous le nom d'effets indésirables associés à l'immunité (EIASI), en raison de l'activation non spécifique des lymphocytes T. Les manifestations cliniques des EIASI sont diverses de par leurs localisations, leurs gravités et leurs temporalités (101). Les ICI ont un spectre de toxicité différent de celui de la chimiothérapie standard, et la plupart des toxicités résultent d'une immunité excessive contre les organes sains.

Les EIASI peuvent survenir avec une médiane d'apparition se situant généralement entre 2 et 16 semaines après le début du traitement (93).

Les taux de toxicité de grade III et IV sont d'environ 10 % dans la plupart des études sur les anti-PD-1/PD-L1 et peuvent atteindre 30 à 40 % dans les études sur les anti-CTLA-4 à forte dose (102).

Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie des EIASI sont multiples et complexes. L'inhibition de CTLA-4 et de PD-1 augmente l'activation et la prolifération des cellules T, inhibe les fonctions des cellules Treg et stimulerait l'auto-immunité humorale (93).

Les points de contrôle immunitaire ciblés par les ICI sont pertinents pour les maladies rhumatologiques classiques, ce qui suggère un possible chevauchement des mécanismes. Par exemple, l'abatacept, une protéine de fusion du domaine extracellulaire de la CTLA-4 et de la partie Fc de l'immunoglobuline (Ig)G, est un traitement efficace de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Son mécanisme pourrait être considéré comme l'inverse de celui de l'ipilimumab, dans la mesure où il bloque l'interaction activatrice entre CD28 et CD80/86, plutôt que de bloquer l'interaction inhibitrice.

CTLA-4 et d'autres molécules de contrôle immunitaire ont également été impliqués dans la pathogenèse du lupus érythémateux systémique et du syndrome de Sjögren (103). Le PD-1 pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la PR, comme l'indiquent certaines études menées chez la souris et chez l'homme (104).

**Modifications de la dose et traitement immunosuppresseur** - En général, le traitement des effets indésirables associés au système immunitaire (EIASI) modérés ou graves nécessite l'interruption de l'ICI et l'utilisation d'un immunosuppresseur type glucocorticoïde. Les patients doivent être surveillés

attentivement pendant le traitement afin de détecter les premiers signes d'évènements indésirables (105).

**Relation entre les toxicités et l'efficacité de l'immunothérapie** - Les données sont controversées en ce qui concerne l'association entre l'incidence des EIASI et l'efficacité antitumorale de l'immunothérapie. Certaines études suggèrent que les EIASI sont corrélés à une amélioration des taux de réponse et de survie (106), tandis que d'autres n'ont pas réussi à démontrer une telle association (107,108).

### ***b. Manifestation clinique***

**L'asthénie** - La fatigue est l'un des effets secondaires les plus fréquents, avec une fréquence globale estimée de 16 à 24 % pour les agents antirécepteur PD-1 et antiligand PD-L1 (109) et d'environ 40 % chez les personnes traitées par ipilimumab. Cependant, la fatigue est généralement légère. En cas de fatigue, il est important d'exclure les troubles thyroïdiens, hypophysaires et autres troubles endocriniens, comme l'insuffisance surrénale primaire.

Des fièvres, des frissons et des réactions à la perfusion ont également été décrits, mais ils sont également rares (105,110).

**Manifestation systémique, inflammatoire et rhumatologique.** Les EIASI ont été signalés de façon moins systématique dans la littérature publiée que les autres types d'EI. Le symptôme le plus courant est l'arthralgie suivis des myalgies et du syndrome sec (111).

**Le syndrome sec** peut être évoqué devant une hyposialorrhée sévère et une kératoconjonctivite. L'expression clinique ressemble au syndrome de Sjögren (112). Chez de nombreux patients, les symptômes de sécheresse buccale ont été prédominants, sans sécheresse oculaire concomitante. Un gonflement de la parotide a rarement été observé. La plupart des patients ne présentent pas d'auto-anticorps anti-Ro/SSA et SSB, fréquemment observés chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren non lié à l'ICI (105,110).

Les biopsies des glandes salivaires labiales ont mis en évidence plusieurs types de résultats histopathologiques ; certains patients présentent des changements très similaires au syndrome de Sjögren, tandis que d'autres présentent un schéma histologique distinct du syndrome de Sjögren typique, notamment une sialadénite légère à sévère avec une infiltration lymphocytaire diffuse à cellules T et des lésions acineuses (112).

D'autres manifestations oculaires, notamment l'uvéïte, la kératite ulcéraive périphérique et d'autres formes d'inflammation oculaire dues aux ICI ont également été rapportées (113).

**L'arthrite inflammatoire**, qui s'accompagne de douleurs, de sensibilité, de gonflement et de chaleur au niveau des articulations, est l'EIASI le plus fréquemment rapporté dans le domaine rhumatologique (8 %) (105,110). L'arthrite peut se développer à presque n'importe quel moment du traitement par ICI. Les symptômes et les résultats peuvent être prolongés chez certains patients. Plusieurs présentations cliniques différentes de l'arthrite inflammatoire, avec différents types d'atteinte articulaire, allant de légère à sévère, ont été rapportées ; des lésions articulaires avec érosions peuvent survenir chez quelques patients.

Parmi les différentes manifestations on peut retrouver les **polyarthrites des petites articulations**, parfois dans un schéma similaire à celui de la PR ; **l'oligoarthrite des grosses articulations** avec ou sans dorsalgies inflammatoires, avec un schéma similaire à celui l'arthrite réactive et **l'arthrite psoriasique** (114–119).

D'autres diagnostics peuvent imiter l'arthrite inflammatoire liée aux ICI. Les diagnostics différentiels qui peuvent être évoqué sont les syndromes paranéoplasiques, des polyarthralgies médicamenteuses ou secondaire à des métastases osseuses.

**La pseudo-polyarthrite rhizomélique et l'artérite à cellule géante** (116,120–122) - la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) peut survenir de manière isolée ou associée à une artérite à cellules géantes (ACG) au cours d'un traitement par ICI (105,110). Dans une série de 20 patients atteints de PPR, le délai médian d'apparition de la PPR était de 12 semaines après le début du traitement par ICI. Comme pour la PPR et l'ACG traditionnelle, les patients atteints de la maladie induite par les ICI sont des adultes plus âgés.

Chez les patients chez qui l'ACG est suspectée, une biopsie rapide de l'artère temporale est essentielle pour confirmer ce diagnostic. Les résultats de la biopsie de l'artère temporale ont été les mêmes que pour l'ACG non liée aux ICI (116).

**Les dermatomyosites et la polymyosite** ont été décrites comme des effets indésirables liés aux ICI (1 à 4 % des patients) (123–125). L'atteinte musculaire est similaire aux formes classiques de ces maladies (c'est-à-dire que les muscles proximaux prédominent). Cependant une détresse respiratoire

ainsi que des atteintes des muscles distaux et faciaux ont été décrit chez deux patients atteints de polymyosite (125).

Il existe des cas d'autres effets indésirables de pathologie systémique liés à l'immunité notamment de sarcoïdoses, de fasciites éosinophiliques (126) ou de sclérodermies systémiques (127). Des cas de vascularites systémiques (cryoglobulinémique ou à ANCA) ou de vascularite d'un seul organe impliquant le cerveau, l'utérus et la rétine ont également été rapportés (128,129).

Parmi les patients atteints de maladies auto-immunes préexistantes, des poussées de la maladie ou le développement de symptômes d'une autre maladie auto-immune peuvent survenir chez 71 % d'entre eux et nécessiter une prise en charge spécialisée (130).

**Manifestation endocrinologique** - L'inflammation de l'hypophyse, de la thyroïde ou des surrénales résultant du blocage des points de contrôle se manifeste souvent par des symptômes non spécifiques tels que nausées, maux de tête, fatigue et modifications de la vision. Il est difficile de déterminer avec précision l'incidence des endocrinopathies en raison de la variabilité des méthodes d'évaluation.

Les endocrinopathies les plus courantes sont l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et l'hypophysite. L'incidence globale des endocrinopathies cliniquement significatives serait d'environ 10 % selon les dernières méta analyses (131,132). Les thyroidites auto-immunes sont fréquentes (5-8 %) et peuvent se manifester par une hypothyroïdie primaire secondaire à une thyroïdite destructrice ou par une hyperthyroïdie associée à la maladie de Basedow (105,110). **L'hypophysite** se manifeste par des symptômes cliniques de fatigue et de céphalées. Les taux d'incidence de l'hypophysite seraient compris entre 0,4 et 6,4 % selon le type d'ICI (132). L'endocrinopathie la plus critique est **l'insuffisance surrénale**, qui peut provoquer une déshydratation, une hypotension et des déséquilibres électrolytiques. L'insuffisance surrénale est rare et a été rapportée chez seulement 0,7 % des patients traités dans des essais cliniques randomisés (132). Le traitement par les ICI a été associé à l'apparition aiguë d'un **diabète de type 1** dans environ 0,2 à 0,9 % des cas (132,133).

**Manifestations dermatologiques** - La toxicité dermatologique est un des EIASI le plus fréquemment associé aux ICI et peut s'exprimer comme le vitiligo, la dermatite lichénoïde, le psoriasis, la pemphigoïde bulleuse, les maladies granulomateuses, l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Sweet (105,110).

Environ 50 % des patients traités par ipilimumab présenteront une éruption cutanée et/ou un prurit, et environ 30 à 40 % de ceux traités par nivolumab ou pembrolizumab auront des complications dermatologiques (109). Une alopécie a été rapportée dans environ 1 à 2 % des cas (134).

**Manifestations digestives – La diarrhée** est une plainte clinique fréquente (environ 20 à 35 %) chez les patients qui suivent un traitement avec des ICI. En revanche la colite survient dans 12 % des cas (105,110). L'incidence de la diarrhée est plus élevée chez les patients recevant des anticorps bloquant le CTLA-4 que chez ceux recevant une inhibition du récepteur PD-1.

**Manifestations hépatotoxiques** - Une hépatite avec élévation des taux des enzymes hépatiques peut être observée avec les ICI et aurait une prévalence de 3 à 20 % selon les études et les molécules (105,110). L'hépatotoxicité est plus fréquente avec l'association nivolumab plus ipilimumab (135).

**Manifestations pulmonaires** - La pneumopathie est une complication peu fréquente (1,3 % à 4 %), mais potentiellement grave ou fatale du traitement par immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle (136,137). Par ailleurs, les pneumopathies médicamenteuses étant un diagnostic d'exclusion les infections pulmonaires, les lymphangites carcinomateuses et les pneumopathies post-radique, doivent être exclus.

Le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules étaient les tumeurs malignes les plus fréquemment traitées dans cette série (105,110).

**Manifestation rénale** - L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication rare, mais potentiellement grave de l'immunothérapie (138). L'incidence estimée de l'IRA associée à la ICI est d'environ 1,5 à 5 % (139). La pathologie sous-jacente la plus fréquemment rapportée est la néphrite tubulo-interstitielle aiguë, mais une glomérulonéphrite à complexe immunitaire et une microangiopathie thrombotique ont également été observées.

**Manifestation exocrine pancréatique** - Une pancréatite d'origine immunitaire a été signalée chez un patient traité par blocage de CTLA-4 (140).

**Manifestation neurologique** - Un large éventail de syndromes neurologiques a été associé aux ICI impliquant l'ipilimumab et les inhibiteurs de la voie PD-1 (141). Des séries de cas suggèrent que la neurotoxicité survient chez environ 1 à 14 % des patients, les taux les plus élevés étant associés à l'utilisation d'une immunothérapie combinée utilisant le nivolumab et l'ipilimumab (142,143).

Des céphalées, des méningites aseptiques, des neuropathies périphériques sensitives ou motrices sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés (105,110). Des toxicités plus sévères à type de syndrome de Guillain-Barré et de myasthénies ont été décrites (144).

**Manifestation cardiovasculaire** - Une cardiotoxicité est rare (<1 % des patients), mais peut être grave et fulminante. Plusieurs pathologies ont été rapportées et la plus courante est la myocardite. Le délai d'apparition peut être variable. Une myocardite fatale a été rapportée après un seul traitement par l'association nivolumab plus ipilimumab (145). Dans les études, l'incidence de la myocardite était plus élevée chez les patients traités par l'association nivolumab plus ipilimumab par rapport au nivolumab seul (0,27 contre 0,06 %). Une vaste étude de pharmacovigilance a démontré une association accrue de signalement d'événements cardiovasculaires, comme la myocardite, la maladie péricardique et la vascularite, avec les ICI, par rapport aux autres médicaments (146).

**Manifestation hématologique** – Les manifestations hématologiques sont rares (3 à 4 %). Une aplasie, une neutropénie, une thrombocytopénie, une hémophilie A acquise et une cryoglobulinémie ont été décrites chez des patients traités par des inhibiteurs de points de contrôle (147–151).

Une anémie hémolytique auto-immune a été associée à l'utilisation de plusieurs agents d'immunothérapie (152).

Une lymphohistiocytose hémophagocytaire a été signalée chez des patients recevant une immunothérapie par nivolumab, ipilimumab et/ou pembrolizumab (153). Il s'agit d'un syndrome rare, mais potentiellement fatal d'activation immunitaire excessive entraînant une défaillance de plusieurs organes, notamment des cytopénies et des hémorragies. Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'association de la voie PD-1 ou de l'inhibition de CTLA-4 avec le développement de cet EIASI.

**Risque infectieux lié à un traitement immunosuppresseur** - Dans une série de 740 patients traités pour un mélanome métastatique, des infections graves ont été rapportées dans 54 cas (7,3 %). Ces infections ont été principalement observées en association avec des glucocorticoïdes ou à l'infliximab. Chez les patients atteints d'un EIASI et classiquement traités par des glucocorticoïdes, l'incidence des infections opportunistes restait faible et se situait entre 2 et 7 % (154). L'incidence des infections graves était plus faible chez les patients traités par le nivolumab et le pembrolizumab seuls que chez les patients traités par l'ipilimumab ou l'ipilimumab plus nivolumab, mais cela peut refléter la plus faible incidence des effets secondaires graves nécessitant une immunosuppression.

Une prophylaxie anti-infectieuse pourrait être proposée aux patients recevant des glucocorticoïdes dans le cadre d'un évènement immunologique compliqué. Par exemple, les patients nécessitant plus de six semaines de glucocorticoïdes, ou ceux ne répondant pas aux glucocorticoïdes et nécessitant un traitement immunosuppresseur supplémentaire) (105,110). Le rôle des thérapies prophylactiques antifongiques ou antivirales chez ces patients nécessite une étude plus approfondie.

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au système immunitaire des inhibiteurs de points de contrôles**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Taux (%)</b>
Dermatologique	20-40 %
Digestives	9-35 %
Hépatique	10-20 %
Rhumatologiques	10-15 %
Endocriniens	5-10 %
Pulmonaires	1,7-5 %
Rénales	1,5-5 %
Neurologiques	1-15 %
Hématologiques	<3-4 %
Cardiaques	<1 %

### **1.2.3. Cancer du poumon non à petites cellules et inhibiteurs de point de contrôle**

#### ***a. Généralité***

Dans le monde, le cancer du poumon a été diagnostiqué chez environ 2,1 millions de patients en 2018 et a causé environ 1,7 million de décès (155).

Le cancer du poumon cause plus de décès que les cancers du sein, de la prostate, du côlon et du cerveau réunis (156). Le terme cancer du poumon, ou carcinome bronchogénique, désigne les tumeurs malignes qui prennent naissance dans les voies respiratoires ou le parenchyme pulmonaire. Environ 95 % de tous les cancers du poumon sont classés comme des cancers non à petites cellules (CPNPC) ou des cancers à petites cellules (CPPC) ; avec plus de 80 % de cancer du poumon non à petites cellules. Cette distinction est nécessaire pour la détermination du stade, du traitement et du pronostic.

#### ***b. Prise en charge globale des cancers non à petites cellules.***

La résection chirurgicale offre les meilleures chances de survie et de guérison à long terme chez les patients atteints de CBPNPC résécable. L'éligibilité à la résection intègre la stadification préopératoire, une évaluation de l'état général, les comorbidités et la fonction pulmonaire (157).

La classification TNM et la stadification sont représentées dans l'Annexe 1 (158).

Les patients atteints de CBPNPC de stade I ou II doivent être traités par une résection chirurgicale complète chaque fois que possible. La chimiothérapie adjuvante postopératoire améliore la survie des patients atteints d'une maladie de stade II (157,159). Pour les patients présentant une maladie de stade III, une approche combinée utilisant une chimioradiothérapie concomitante puis une immunothérapie par la suite peuvent être discutées. Le rôle de la chirurgie après la chimioradiothérapie fait l'objet de recherches (157,159).

Les patients atteints d'une maladie de stade IV sont généralement traités par une thérapie systémique ou une approche palliative basée sur les symptômes. Chez les patients sélectionnés, la chimiothérapie, la thérapie moléculaire ciblée et/ou l'immunothérapie peuvent prolonger la survie sans sacrifier la qualité de vie. Dans cette situation, le traitement doit être guidé par le statut mutationnel de la tumeur, dans la mesure du possible. La radiothérapie et la chirurgie peuvent également être utiles pour pallier les symptômes chez certains patients (157,159).

### *c. Prise en charge des stades IV et facteurs de choix de l'immunothérapie*

Le traitement des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatiques consiste en une chimiothérapie cytotoxique systémique. Une meilleure compréhension des voies moléculaires à l'origine des CBPNPC a conduit au développement d'agents qui ciblent ces voies spécifiques. Le traitement peut alors être individualisé en fonction de la mutation détectée chez un patient donné (157,159).

L'identification de l'activation oncogène de certaines tyrosines kinases dans des tumeurs avancées, notamment les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou les réarrangements du gène de la lymphome kinase anaplasique (ALK) ou du gène c-ROS oncogène 1 (ROS1), a conduit à un développement de traitements moléculaires spécifiques pour les patients (157,159).

Bien que les thérapies ciblées aient redéfini les options thérapeutiques pour les patients atteints de CBPNPC à définition moléculaire, ces thérapies sont inefficaces chez ceux dont les tumeurs ne présentent pas ces altérations génétiques, qui constituent la majorité des patients atteints.

En partant de ce constat, l'immunothérapie a été intégrée dans le traitement de ces patients, ce qui a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie.

#### **Facteurs de choix de l'immunothérapie :**

Les traitements des patients atteints de CBPNPC avancé sont palliatifs, et donc destinés à prolonger la survie et à préserver la qualité de vie le plus longtemps possible, tout en minimisant les effets secondaires. Les ICI ciblant le PD-1 ou le PD-L1 font désormais partie intégrante de l'approche clinique de la prise en charge du cancer du poumon.

Les facteurs qui influencent le choix du traitement sans mutation pilote comprennent le niveau d'expression de PD-L1, l'étendue de la maladie et l'histologie (160).

Les patients dont l'expression de PD-L1 est **supérieure à 50 %** se voient généralement proposer une monothérapie avec l'anticorps anti-PD-1 pembrolizumab. Certains de ces patients, dont la maladie progresse rapidement ou est très étendue, pourraient être traités par une chimiothérapie à doublet de platine associé au pembrolizumab (159,160).

Des essais randomisés ont démontré qu'un niveau élevé d'expression du PD-L1 permet de prédire la réponse au pembrolizumab et à l'atezolizumab. Ce niveau d'expression du PD-L1 pourrait être observé dans environ 30 % des CBNPC avancés (161).

Pour les patients dont l'expression de PD-L1 est **inférieure à 50 %**, l'association d'une chimiothérapie à doublet de platine et du pembrolizumab peut être utilisée. Le choix de la chimiothérapie, pour ceux qui la reçoivent, est influencé par l'histologie.

#### **1.2.4. Mélanome et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire**

##### ***a. Généralités***

Ces dernières années, l'incidence du mélanome a augmenté. En 2017, on estime à 15 404 nouveaux cas de mélanome cutané (8 061 hommes et 7 343 femmes). Le mélanome est considéré comme la 13<sup>ème</sup> cause de cancer chez les femmes et la 7<sup>ème</sup> cause de cancer chez les hommes ; soit près de 4 % de l'ensemble des cancers. Il représente 1,2 % des décès par cancer. Le taux de survie spécifique du mélanome à 5 ans est de 85 % (162).

##### ***b. Prise en charge globale des mélanomes cutanés.***

La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade précoce. L'excision chirurgicale est le traitement de choix du mélanome cutané précoce et est curative dans la plupart des cas. Cependant, certains rechuteront par la suite avec une maladie disséminée. Les caractéristiques à haut risque de la tumeur primaire et des métastases ganglionnaires régionales définissent des sous-ensembles de patients qui présentent un risque accru de récurrence (163,164).

Les objectifs de la chirurgie sont multiples et comprennent ; la confirmation histologique du diagnostic, une obtention d'une microstadification complète de la tumeur et l'excision du site primaire avec une marge appropriée (163,164).

Pour les patients ayant subi une résection complète d'un mélanome cutané, la décision ou non d'un traitement adjuvant dépend du risque de récurrence de la maladie, du stade, de l'âge, des comorbidités et des préférences personnelles du patient (163,164).

L'étendue et les caractéristiques de la tumeur primaire et l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux permettent de classer les patients dans différentes catégories de risque. La huitième édition du système de stadification TNM (Tumor, Node, Metastasis) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (165) (Annexe 2) intègre les principaux déterminants du pronostic et constitue une des bases des recommandations spécifiques concernant le traitement adjuvant (166). En outre, le statut mutationnel de la tumeur primaire peut influencer le choix d'un traitement adjuvant spécifique.

**Pour les patients à faible risque** ; soit la majorité des patients qui présentent une maladie de stade I ou IIA (épaisseur  $\leq 2$  mm avec ulcération, ou tumeur localisée  $\leq 4$  mm d'épaisseur sans ulcération) avec une biopsie du ganglion sentinelle négative ; la chirurgie est généralement curative et un traitement adjuvant n'est pas indiqué, sauf dans le cadre d'un essai clinique formel (167).

**Pour les maladies à haut risque**, sans atteinte ganglionnaire, mais présentant des caractéristiques à haut risque (stade IIB ou IIC), le traitement adjuvant n'est pas recommandé en raison de la toxicité associée et du pronostic relativement favorable par rapport à ceux qui présentent une atteinte des ganglions lymphatiques (163,164,167).

Pour la plupart des patients atteints de mélanome de **stade III** (avec atteinte ganglionnaire), une immunothérapie adjuvante est généralement indiquée (164,167).

Enfin, dans le cadre des maladies **stade IV**, une immunothérapie adjuvante suivie d'un traitement d'entretien semble indiquée.

### ***c. Prise en charge des stades III et IV et facteurs de choix de l'immunothérapie***

La prise en charge des patients atteints d'une maladie disséminée est un problème difficile, bien que des progrès récents aient permis d'améliorer considérablement les résultats pour les patients. Ces approches comprennent l'immunothérapie (notamment avec l'ICI) et la thérapie ciblée qui inhibe la voie MAP kinase (164,167).

Chez les patients atteints de mélanome métastatique, le séquençage génétique a permis d'identifier de multiples altérations moléculaires, dont certaines sont candidates à un traitement médicamenteux ciblé. Les plus courantes sont les mutations du gène BRAF, parmi les autres altérations moléculaires figurent les mutations NRAS et les fusions du gène TRK, moins fréquentes, ainsi que les mutations KIT, entre

autres. Un traitement systémique est indiqué pour la plupart des patients atteints de mélanome métastatique présentant de telles mutations (164).

Le choix du traitement est guidé par de multiples facteurs cliniques, notamment le statut mutationnel, les comorbidités du patient, l'état des performances et les traitements antérieurs, qu'ils soient adjuvants ou métastatiques.

Le nivolumab est l'agent privilégié pour l'immunothérapie par ICI, sur la base d'une amélioration significative de la survie sans récurrence et d'une diminution de la toxicité par rapport à l'ipilimumab dans un vaste essai de phase III (168). Le pembrolizumab a démontré une amélioration similaire de la survie sans récurrence par rapport au placebo dans un essai de phase III (169). L'ipilimumab, a été approuvé pour une utilisation dans le cadre d'un traitement adjuvant sur la base d'un essai de phase III qui a démontré une amélioration de la survie sans maladie et globale par rapport à l'interféron (IFN) alfa (170).

Pour les patients présentant une mutation BRAF V600, les options de traitement initial comprennent l'immunothérapie ICI et la thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF plus MEK. le dabrafenib et le trametinib pourraient être une alternative, en particulier pour les patients atteints d'une maladie de stade III qui ne peuvent pas prendre d'immunothérapie adjuvante en raison d'une maladie auto-immune active ou de la nécessité d'un traitement immunosuppresseur (164,169,171,172). Des mutations activatrices de BRAF sont présentes dans environ 40 à 60 % des mélanomes métastatiques (171,173).

Pour les patients atteints d'une maladie de stade IV, quel que soit le statut mutationnel de BRAF V600, qui ont subi un traitement définitif de tous les sites de la maladie par chirurgie ou radiothérapie, il semble licite de mettre une immunothérapie adjuvante avec l'association plus ipilimumab (174).

Pour ceux qui ne sont pas en mesure de tolérer les toxicités potentielles de l'association nivolumab et ipilimumab, une alternative est une monothérapie adjuvante de nivolumab, qui présente un profil de toxicité plus facile à gérer.

### **1.3. Risque thrombotique et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.**

#### **1.3.1. Physiopathologie**

Les mécanismes thrombotiques associés au cancer dans l'utilisation des ICI ne sont pas entièrement connus. L'interaction entre le système de coagulation et cette voie de signalisation tumorale est complexe, encore mal comprise et fait l'objet de beaucoup de recherche fondamentale.

Une étude fondamentale fournit les premières preuves qu'un traitement anticoagulant par facteur Xa (FXa) oral, en plus de prévenir les événements thromboemboliques veineux, pourrait aussi bénéficier à l'activité des anti-PDL1. La voie de signalisation du FXa et du récepteur-2 activé (PAR2) des macrophages favoriserait un microenvironnement tumoral immunosuppresseur. La perte ou le blocage pharmacologique de cette voie de signalisation réduirait l'infiltration par les macrophages immunosuppresseurs et des cellules T régulatrices et augmenterait les cellules T cytotoxiques tueuses de tumeurs dans le microenvironnement tumoral. Ainsi, la signalisation de FXa-PAR2 est une voie d'invasion tumorale qui pourrait être ciblée pour améliorer l'efficacité d'une immunothérapie notamment par des traitements anticoagulants anti-FXa (15).

Concernant les thérapeutiques antiplaquettaires, des données précliniques suggèrent que la prostaglandine E2 produite par la cyclooxygénase pourrait réguler l'expression de PD-L1 dans le microenvironnement tumoral (175). De surcroît, les inhibiteurs de la COX tels que l'aspirine et le célécoxib ont montré une synergie significative avec la thérapie anti-PD-1 dans des modèles murins de mélanome et de cancer colorectal (176).

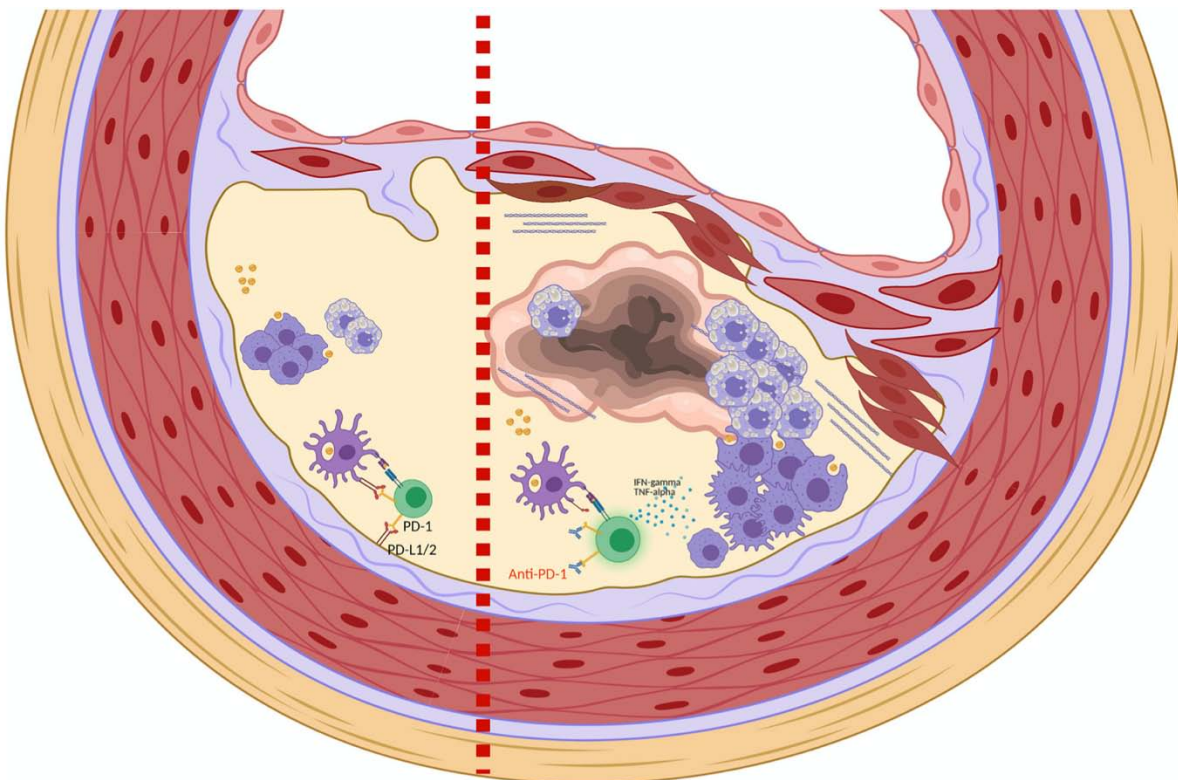
Plusieurs études ont démontré que les cellules cancéreuses sont capables d'activer directement ou indirectement - via l'inflammation systémique - la cascade de la coagulation en augmentant l'expression du facteur tissulaire, en inhibant l'activateur du plaminogène-1 et en libérant des microparticules. La production de cytokines inflammatoires supprime la réponse antithrombotique des cellules endothéliales et favorise l'activité procoagulante. (177).

Cet état déjà pro-inflammatoire pourrait être exacerbé par l'inhibition du PD-1 ou du CTLA-4 (178). En effet, ces immunothérapies pourraient majorer l'état prothrombotique par l'activation de la coagulation, des plaquettes et l'altération de la fibrinolyse (179–181).

Un lien étroit existe entre le système immunitaire et l'athérosclérose, illustré notamment avec l'accumulation de cellules immunitaires comprenant des lymphocytes T au fur et à mesure du développement d'une plaque d'athérome. Des études précliniques suggèrent que le blocage de CTLA-4 ou de la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle important dans la formation et dans progression des lésions athérosclérotiques. Un modèle expérimental portant sur des anticorps anti-CTLA-4 a conduit à une activation endothéliale, a accéléré la progression de l'athérosclérose en induisant une inflammation induite principalement par les lymphocytes T, et a entraîné la formation de plaques avec des noyaux nécrotiques plus grands et réduit en collagène (182) (Figure 3).

Le PD-1 joue un rôle dans la régulation négative des réponses des cellules T proathérogènes. Ainsi il a été démontré que le blocage de PD-1 dans des modèles murins accélérât l'athérogenèse, avec une infiltration accrue de macrophages et de cellules T CD4+ et CD8+ dans les plaques aortiques (183–185) Figure 3 (183). Ces modèles précliniques suggèrent que les inhibiteurs de PD-1 et de CTLA-4 pourraient augmenter le risque de complications cardiovasculaires et les événements athéroemboliques.

**Figure 3 : Rôle de PD-1 et le blocage de PD-1 dans l'homéostasie de la plaque d'athérome**



*Côté gauche : La liaison de PD-1 exprimé sur les cellules T et PD-L1/2 exprimé sur les cellules dendritiques dans le microenvironnement contribue à l'inactivation des cellules T et de plaque immunosuppressive.*

*Côté droit : Les anti-PD-1 entraînent l'activation des cellules T avec la production de cytokines pro-inflammatoires favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses, le dépôt de collagène et l'activation des macrophages qui augmentent la phagocytose des LDL avec transformation en cellules spumeuses. Ces modifications de la structure de la plaque conduisent finalement à la formation d'un noyau nécrotique et à l'instabilité de la plaque. (186)*

La toxicité des ICI est de mieux en mieux comprise et s'associe fréquemment avec des stigmates d'auto-immunité (105,110). Cette auto-immunité induite pourrait être le lit de la genèse d'auto-anticorps et d'antiphospholipides prothrombogènes.

Cette hypothèse a déjà été mise en avant par des cas reports et des séries de cas associant syndrome des antiphospholipides, évènements thrombotiques et traitement par ICI (187–190). Par ailleurs, des cas d'atteintes vasculaires via des vascularites d'organes ou d'artérites à cellules géantes ont déjà été reporté (116). Un rapport décrit une vascularite associée au pembrolizumab compliquée d'une ischémie aiguë de membre (191).

### **1.3.2. Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et évènements vasculaires thrombotiques**

#### ***a. Incidence et données épidémiologiques***

De nombreux agents anticancéreux sont connus pour augmenter le risque de thrombose, cependant jusqu'en 2019, il n'existait que peu d'étude s'intéressant au risque thrombotique associé aux ICI. L'incidence des évènements thrombotiques de cette classe thérapeutique est difficilement évaluable et diffère selon les cohortes.

Plusieurs études ont tenté de déterminer l'incidence des maladies thromboemboliques chez les patients traités par inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

Solinas et al ont réalisé une revue systématique de la littérature de 20 273 patients issus de 68 études prospectives ou rétrospectives. Les taux d'évènements thromboemboliques veineux et artériels étaient respectivement de 2,7 % et de 1,1 %. (192)

Bien que le nombre de patients soit conséquent, la majorité des patients ont été recueillis grâce à des études thérapeutiques de phase I à III ; les résultats peuvent donc diverger avec des données de population réelle de soins courants.

En 2019, en partant du postulat qu'une augmentation soudaine de lymphocytes T associés aux ICI puisse augmenter le risque thrombotique, une équipe japonaise a publié une étude rétrospective dans une population de 122 patients avec comme objectif principal de clarifier l'incidence des évènements thrombotiques veineux ou artériels (193). Au total, 10 patients, soit 8,2 %, ont développé une thrombose associée au cancer avec 4,1 % d'évènements veineux et 4,9 % d'évènements artériels.

Récemment une équipe autrichienne a publié une étude rétrospective monocentrique s'intéressant à l'incidence et aux facteurs de risques d'évènement vasculaire. La majorité des 672 patients inclus était issue de soins courants, d'âge moyen 64 ans avec 38,7 % de femmes. L'incidence cumulée des évènements veineux était de 12,9 % avec un délai médian de 4,2 mois. L'incidence des évènements artériels était de 0,6 %. (194)

Dans une étude comprenant 228 patients atteints de mélanome traités par ICI, il a été observé une incidence de 16,2 % d'ETV et 6,1 % d'ETA. Chez les patients atteints de mélanome, le taux d'ETV aurait donc tendance à être égal ou supérieur par rapport aux chimiothérapies conventionnelles (taux d'incidence cumulée à 6 mois de 9,3 % contre 2,6 %) (195). La majorité des MTEV (n=29, 78,4 %) et des MTEA (n=10, 71,4 %) sont survenues dans les 12 mois suivant le début du traitement par ICI.

D'autres études de cohortes rétrospectives avec de faibles échantillons ont mis en évidence un taux d'ETV compris entre 6 % et 18 % (193,196,197).

Une étude sur rétrospective sur 1215 sous ICI patients a retrouvé une incidence à 6 mois de 2,6 % (IC =1,8 ; 3,6) d'évènements artériels. (186).

Par ailleurs, une étude en cross-over sur 2842 a mis en évidence un risque supérieurs à 3 de faire un évènement artériel sous ICI 3 (HR : 3,3 (IC : 2,0 ; 5,5)) (198).

### ***b. Manifestations thrombotiques***

Les manifestations cliniques des évènements thrombotiques en lien avec les ICI sur les différents territoires vasculaires n'ont commencé à être décrites que récemment. La plupart des évènements semblent être veineux et principalement dans les territoires pulmonaires et des membres inférieurs. Cependant, plusieurs études soulignent une atteinte possible de sites veineux atypiques et des atteintes artérielles sur différents territoires.

Dans une revue systématique, le taux d'embolie pulmonaire était de 1,6 %, celui de la TVP de 2,7 %, le taux d'AVC était de 1,1 % et celui des infarctus du myocarde de 0,7 %. L'incidence des ETV était globalement la même que les ICI soit utilisé seuls ou en association (192).

Dans la cohorte de 672 patients, les types de thrombose veineuse les plus souvent observés étaient l'embolie pulmonaire (38 %) suivie des thromboses veineuses des membres inférieurs (36 %) de thromboses veineuses digestives (10 %) et des thromboses veineuses associées au cathéter (8 %). Les événements artériels étaient en premier lieu les SCA (44 %) suivis d'AVC ischémiques (33 %) d'ischémies périphériques (22 %) (194).

Une autre étude décrit des événements thromboemboliques veineux avec 46 % de thrombose veineuse profonde, 24 % d'embolie pulmonaire et 5 % de thrombose veineuse digestive (195). Les événements thromboemboliques artériels étaient représentés par 57 % d'accidents vasculaires cérébraux ischémique et 35 % d'infarctus du myocarde (195).

Deux séries ont démontré la présence de thrombus artériels dans les artères iliaques, l'artère sous-clavière et les artères périphériques chez des patients atteints de mélanome et traités par ICI (196,199).

Une revue de la littérature portant sur les événements artériels a relevé une dizaine de case report avec comme événement le plus fréquent les coronaropathies suivies des artériopathies des membres et des accidents vasculaires cérébraux (183).

Des atteintes artérielles atypiques ont été reportées dans la littérature, notamment une ischémie digitale rapidement progressive observée chez un patient traité par ipilimumab et nivolumab, sans que les auteurs ne sachent s'il s'agissait d'un effet du traitement ou d'un syndrome paranéoplasique (200). Un autre cas d'ischémie digitale associée à un syndrome des antiphospholipides a été publié chez un patient traité par du nivolumab (188). Il a été observé une atteinte acrale à type de phénomène de Raynaud suivi d'une nécrose digitale chez une patiente avec un cancer du sein traité par pembrolizumab (201). Enfin, un cas d'ischémie digestive associée à un syndrome catastrophique des antiphospholipides a été publié (187).

L'impact des événements thromboemboliques en lien avec les ICI dans la prise en charge oncologique ainsi que l'analyse de morbidité et mortalité chez les patients n'a été que peu étudié. Cependant on peut noter plusieurs rapports de cas décrivant des événements thromboemboliques dramatiques et mortels pendant le traitement par ICI (193,196,197).

### *c. Analyse de sous-groupes et facteur de risques*

L'utilisation des ICI dans les études ou dans les soins courants porte dans la majorité des publications sur des maladies avancées ou métastatiques (192–194,202).

Plusieurs analyses de sous-groupe se sont intéressées aux ETV en fonction du type d'ICI. Aucune n'a pu mettre en évidence une différence significative d'une molécule sur un autre comme étant plus ou moins à risque de thrombose (192–194).

En s'intéressant au type tumoral, certaines études ont pu révéler des variations du taux d'évènement thrombotique veineux entre les différents cancers.

Une cohorte décrit pour le cancer de l'ovaire 28,6 %, du pancréas 23,5 %, de l'urothélium 6 %, de l'endomètre 5,7 %, du sarcome 4,8 %, du mésothéliome 3,7 %, du glioblastome 3,6 %, du carcinome rénal 2,8 %, du poumon 2 %, du mélanome 1,5 %, du sein 1,2 % et de la prostate 0,3 % (192). Cependant, une autre publications n'a pas mis de différence de taux d'ETV entre le mélanome, le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome rénal, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et le cancer hépatocellulaire. (194)

Des données importantes comme les antécédents thromboemboliques veineux ou artériels et les pathologies cardiaques ont été décrites comme des facteurs de risque majeur prédisposant à un nouvel évènement thrombotique sous ICI (respectivement odds ratio : 6,36, P = 0,039 et odds ratio 6,56, P = 0,052) (193). Une autre étude s'est intéressée aux facteurs de risque clinique de TEV et aux antécédents de TEV; la principale donnée ressortant est que le risque élevé de TEV était associé avec la présence d'une MTEV antérieure (21 %). Cependant les autres facteurs de risques étudiés n'ont démontré aucune différence significative (194).

Concernant les données sur les traitements antithrombotiques, aucune association avec le risque de TEV n'a été observée pour les patients sous anticoagulation continue ou sous traitement antiplaquettaire (194).

Sur 47 patients ayant développé une TEV, le traitement anticoagulant le plus fréquemment utilisé était l'héparine de bas poids moléculaire (47 %), suivi par les anticoagulants oraux directs (28 %).

L'association entre le traitement par ICI et le risque thrombotique veineux était significatif pour le score de Khorana  $\geq 1$  et l'anticoagulation avec ou sans antécédents de TVP au début du traitement (195). Dans cette étude, 72 % des patients avaient été hospitalisés pour une pathologie thromboembolique et 19 % d'entre eux ont connu une mortalité liée à la pathologie thrombotique. Ceci illustre une morbidité et une mortalité plus importante chez les patients ayant présenté une thrombose est traitée par ICI. (195).

### **1.3.3. Rationnel de l'étude**

La prévalence et les données concernant le risque de MTEV et de MTEA associé au traitement par ICI restent disparates et peu claires.

Il pourrait être intéressant de cibler plus précisément certains types de tumeurs afin d'établir de manière plus fine des mécanismes physiopathologiques, des facteurs pronostiques et des facteurs de risques dans la maladie thromboembolique associés aux ICI. C'est pourquoi, en partant sur une base de données pharmacologique, ils seraient licites de sélectionner quelques grands types de pathologies cancéreuses où les ICI ont une place de choix dans l'arsenal thérapeutique (comme le mélanome cutané et le carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules).

L'objectif principal de cette étude est de décrire la fréquence de survenue et le type d'atteinte de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle dans une population oncologique traitée avec ICI.

Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence des facteurs de risques d'évènements thromboemboliques veineux sous ICI, de décrire les prises en charge thérapeutiques et de déterminer un éventuel l'impact de l'auto-immunité secondaire aux ICI sur les évènements thrombotiques.

## **2. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **Sélection des patients**

Cette étude de cohorte a été réalisée selon une méthodologie rétrospective et monocentrique.

Les patients ont été identifiés à l'aide du programme de prescription d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) du CHU de Nantes.

Les critères d'inclusions portaient sur des patients adultes ( $\geq 18$  ans), atteints d'un cancer confirmé histologiquement et traités par au moins une dose d'ICI (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab, durvalumab). Les patients inclus dans des essais contrôlés randomisés en aveugle ont été exclus.

Les patients inclus ont débuté leur ICI entre janvier 2017 et septembre 2019. Le suivi de ces patients a été réalisé jusqu'en août 2021.

### **Éthique**

Ce projet a été déclaré à la Direction de la Recherche du CHU de Nantes en tant que projet de recherche non interventionnelle, hors Loi Jardé. Pour chaque patient, une lettre d'information a été adressée avec un recueil de non-opposition.

### **Recueil des données**

Pour chaque patient, les caractéristiques démographiques, les comorbidités, les spécificités de la tumeur, les données biologiques, les traitements antinéoplasiques antérieurs, les traitements antithrombotiques et les effets indésirables liés aux ICI étaient recueillies via les logiciels de soin et anonymisés dans un fichier de recueil standardisé (Annexe 3).

L'état général du patient a été standardisé selon la statue OMS (203).

Les antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de dyslipidémie étaient définis selon les critères de l'« European society of cardiology » (ESC). De même les antécédents de cardiopathie rythmique et les antécédents de coronaropathie étaient définis selon l'ESC (204,205). Les antécédents d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs étaient définis comme une pathologie

athéromateuse intéressant les membres inférieurs avec un IPSc <0,9 et/ou une imagerie échodoppler ou tomodensitométrie pathologique et/ou une intervention sur les artères dans ces territoires (206). Les antécédents d'accident vasculaire cérébrale ischémique étaient définis par les critères cliniques et radiologiques d'accident transitoire ou constitué (207). Les antécédents de MTEV pouvaient correspondre à des TVP, des EP, des thromboses veineuses de site atypiques (cave, digestive ou cérébrale) ou des thromboses veineuses sur cathéter central (208). Par ailleurs, les antécédents d'évènement thrombotique sous un cancer actif et avant l'introduction de l'ICI étaient précisés.

Les données biologiques ont été recueillies avant l'introduction de l'immunothérapie notamment pour calculer le score de Khorana (49).

Les anticorps anti-phospholipide et les anticorps anti-nucléaires (AAN) recherchés à titre systématique ou lors d'ELIASI ont été recueillis et précisés. Le seuil de positivité des AAN a été considéré de 1/160.

La survenue d'un ETV a été définie comme un diagnostic de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse cérébrale, de thrombose veineuse viscérale documentée sur un échodoppler une TDM ou une IRM.

La survenue d'un ETA a été définie comme un diagnostic de syndrome coronarien aigu, de thrombose artérielle périphérique aiguë et d'accident vasculaire cérébral ischémique constitué ou transitoire viscérale documentée sur un échodoppler une TDM ou une IRM.

Pour chaque évènement était recueilli, le contexte clinique, la symptomatologie, l'étiologie, le traitement et les récurrences.

La survenue d'hémorragies majeures a été recueilli selon les critères de l'ISTH (209).

La période d'observation de la survenue d'un ETV et/ou d'un ETA a débuté le premier jour du traitement par ICI et s'est terminée à la fin de la période recueil, soit une durée minimale théorique de 24mois.

## **Analyse statistique**

### *Analyse descriptive de la population*

Les variables quantitatives ont été décrites par médiane [Quartile 1 – Quartile 3] ou par moyenne (+/- écart-type). Les variables qualitatives sont décrites en termes d'effectif et de pourcentage.

### *Analyse comparative*

Une comparaison entre les groupes « patients sans évènement thrombotique », « patients avec évènement thrombotique veineux », « patients avec évènement thrombotique artériel », a été effectuée au moyen des tests exacts de Fisher ou chi 2 pour les variables qualitatives, par des tests de Student ou des tests de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité statistique a été défini pour une valeur de  $p \leq 0,05$ .

Pour la prédiction des facteurs de risque d'évènement vasculaire, une analyse univariée puis multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de COX pour lequel les variables ont à chaque fois été sélectionnées après analyse univariée (variables initiales avec un p inférieur à 0,20 ou les facteurs identifiés dans la littérature comme facteur de risque d'évènement thrombotique). Les cas sélectionnés dans modèle de Cox devaient avoir un suivi minimal de 3 mois et/ou avoir présenté un EVT. Une analyse de survie par Kaplan Meier puis un test de log rank ont été réalisés sur les principaux inhibiteurs de point de contrôle ainsi que sur les deux principaux cancers.

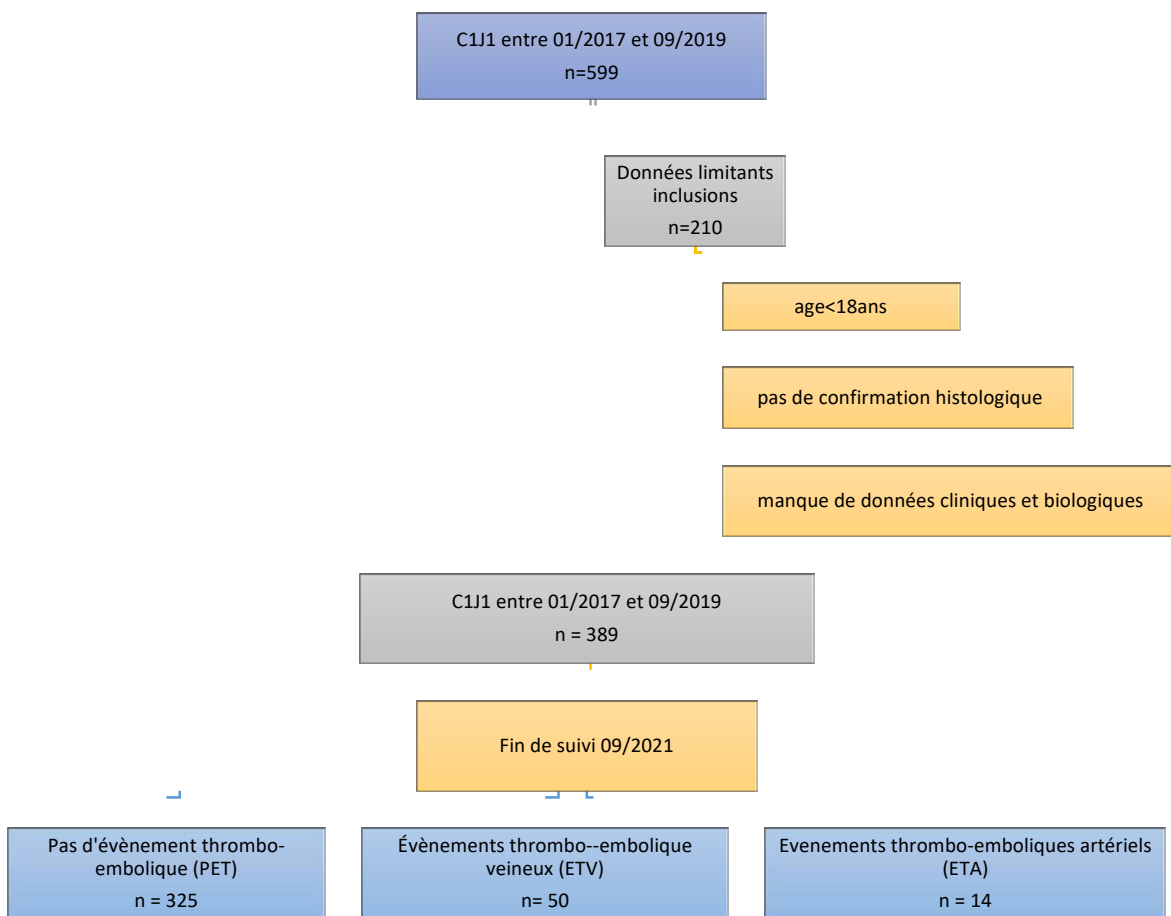
Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel XLS Stat (210).

### 3. RÉSULTATS

#### Description et caractéristiques de la population étudiée

Entre janvier 2017 et septembre 2019, 599 patients ont reçu un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans notre établissement. Parmi ces patients, nous avons pu en inclure 389 (Figure 4).

Figure 4 : Diagramme de flux de sélection des patients



Dans notre cohorte, à la fin du suivi en septembre 2021 ; sur 389 cas, 325 patients (83,6 %) n'avaient pas présenté d'évènement thrombotique (groupe PET), 50 (12,9 %) ont présenté un évènement thromboembolique veineux (groupe ETV) et 14 (3,6 %) ont présenté un évènement thromboembolique artériel (groupe ETA).

#### Caractéristiques cliniques et biologiques

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques clinico-biologiques de la population**

IMC (indice de masse corporelle) C1J1 (cure numéro 1, jour numéro 1) ATCD (antécédents) AAN (anticorps antinucléaires) AOD (anticoagulants oraux directs) ; HBPM (héparine de bas poids moléculaire) ; AVK (antivitamine K).

<sup>◊</sup> Groupe PET et groupe ETA significativement différent

<sup>⊗</sup> Groupe ETA et groupe ETV significativement différent

	PAS DE THROMBOSE n= 325	THROMBOSE VEINEUSE n=50	THROMBOSE ARTÉRIELLE n=14	p-value
Sexe masculin n (%)	196 (60,3%)	25 (50%)	<b>12 (85,7%)</b>	<b>0,03<sup>◊</sup>⊗</b>
Âge C1J1 moyenne (écart-type)	63,7 (±14,3)	65,6 (±12,4)	<b>71,9 (±6,1)</b>	<b>0,01<sup>◊</sup>⊗</b>
IMC - moyenne (écart-type)	24,8 (±5,4)	24,7 (±4,7)	22,8 (±3,5)	0,06
Échelle OMS moyenne (écart-type)	1,1 (±0,9)	1,1 (±0,7)	1,2 (±0,7)	0,07
OMS 0-2 n (%)	296 (91,1%)	48 (96,0%)	12 (85,7%)	0,37
OMS 3-4 n (%)	29 (8,9%)	2 (4,0%)	2 (14,3%)	0,37
HTA n (%)	163 (50,1%)	26 (52,0%)	11 (78,6%)	0,11
Diabète n (%)	41 (12,6%)	3 (6,0%)	4 (28,6%)	0,07
Dyslipidémie n (%)	100 (30,7%)	12 (24,0%)	8 (57,1%)	0,06
Tabac actif ou sevré n (%)	175 (53,9%)	18 (36,0%)	<b>13 (92,9%)</b>	<b>&lt;0,01<sup>◊</sup>⊗</b>
Cardiopathie emboligène n (%)	44 (13,5%)	4 (8,0%)	3 (21,4%)	0,35
ATCD ETV n (%)	43 (13,2%)	10 (20,0%)	2 (14,3%)	0,44
ATCD ETA n (%)	60 (18,5%)	14 (28,0%)	<b>6 (42,9%)</b>	<b>0,03<sup>◊</sup>⊗</b>
Antithrombotique avant le C1J1 n (%)	114 (35,1%)	16 (32,0%)	7 (50%)	0,45
Anticoagulant n (%)	64 (19,7%)	6 (12,0%)	2 (14,3%)	0,39
AOD n (%)	19 (6%)	2 (4,0%)	2 (14,3%)	0,36
HBPM curative n (%)	33 (10,2%)	4 (8,0%)	0	0,41
AVK n (%)	12 (3,7%)	0	0	-
Antiagrégant n (%)	56 (17,2%)	10 (20,0%)	5 (35,7%)	0,20
Score de Khorana moyenne (écart-type)	1,0 (±1,0)	1,1 (±1,0)	0,6 (±1,1)	0,91
Hémoglobine (g/dl) moyenne (écart-type)	12,2 (±2,0)	11,9 (±1,9)	11,8 (±2,0)	0,93
Leucocyte (G/l) moyenne (écart-type)	8,9 (±6,5)	8,4 (±3,67)	8,2 (±5,2)	0,88
Plaquette (G/l) moyenne (écart-type)	279,7 (±104,7)	289,6 (±128,7)	240,9 (±124,0)	0,88
AAN positif/AAN recherché n (%)	49/119 (41,17%)	7/22 (31,8%)	3/12 (25,0%)	0,42
Hémorragie majeure n (%)	21 (6,46%)	7 (14,0%)	2 (14,3%)	0,11
Décès n (%)	112 (34,5%)	24 (48,0%)	5 (35,7%)	0,17
Suivi global (mois) Médiane (IQ1 ; IQ3)	14 (1 ; 34)	16,5 (9 ; 16)	24,5 (14,8 ; 37,5)	0,21

Les âges moyens à l'initiation de l'ICI, respectivement pour les groupes PET, ETV et ETA étaient de 63 ans, 65ans et 71ans avec une différence significative ( $p=0,01$ ) en faveur du groupe ETA qui semblait avoir des patients plus âgés.

De même pour le sexe, le groupe ETA avait une prédominance masculine (85 %) avec une différence significative ( $p=0,03$ ) par rapport aux groupes PET (60 %) et ETV (50 %).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant l'échelle OMS, l'IMC, les antécédents de cardiopathie emboligène et les principaux facteurs de risques cardio-vasculaires hormis le tabagisme actif ou sevré avec une proportion de patients plus importante dans le groupe ETA ( $p<0,01$ ).

Concernant les antécédents d'évènements thromboemboliques veineux, il n'a pas été mis de différence entre les groupes, cependant pour les évènements thromboemboliques artériels il y avait une différence significative en faveur du groupe ETA ( $p=0,03$ ).

Les antécédents d'évènements thromboemboliques artériels et veineux étaient précisés s'ils avaient eu lieu avant ou après le diagnostic du cancer ; 23 % des antécédents veineux et 8,7 % des antécédents artériels ont donc eu lieu après le diagnostic de néoplasie.

Par ailleurs, l'enquête étiologique de la majorité des antécédents veineux ne retrouvait pas de facteur déclenchant majeur en dehors d'une néoplasie active (69 %).

Ci-dessous le type d'antécédents d'évènement vasculaire (Tableau 3 et 4).

### Tableau 3 : Types d'antécédents artériels

*AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ; AVCi (accident vasculaire cérébrale ischémique) ; AIT (accident ischémique transitoire) ; CI (cardiopathie ischémique) ; Autres (ischémie digitale, endocardite marastique, métastase intracardiaque).*

	PAS DE THROMBOSE (PET) n= 64	THROMBOSE VEINEUSE (ETV) n=17	THROMBOSE ARTÉRIELLE (ETA) n=6
<b>AOMI</b> n (%)	7 (11,0%)	3 (17,7%)	2 (33,3%)
<b>AVCi/AIT</b> n (%)	10 (15,6%)	5 (29,4%)	2 (33,3%)
<b>CI</b> n (%)	29 (45,3%)	5 (29,4%)	1 (16,7%)
<b>AOMI + AVC</b> n (%)	3 (4,7%)	0	0
<b>AOMI + CI</b> n (%)	8 (12,5%)	4 (23,5%)	0
<b>AVC/AIT + CI</b> n (%)	5 (7,8%)	0	0
<b>Autres</b> n (%)	2 (3,1%)	0	1 (16,7%)

#### Tableau 4 : Types d'antécédents veineux

EP (embolie pulmonaire) ; TVP (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs) ; TVMS (thrombose veineuse du membre supérieur).

	PAS DE THROMBOSE (PET) n= 43	THROMBOSE VEINEUSE (ETV) n= 10	THROMBOSE ARTÉRIELLE (ETA) n=2
EP n (%)	23 (53,5%)	5 (50,0%)	0
TVP n (%)	9 (21,0%)	3 (30,0%)	1 (50,0%)
TVMS n (%)	5 (11,6%)	1 (10,0%)	0
Site inhabituel n (%)	6 (13,9%)	1 (10,0%)	1 (50,0%)

Parmi les antécédents artériels remarquables, on peut mettre en avant une endocardite marastique avec des embolies sur plusieurs territoires (cardiaques et membres inférieurs), une ischémie digitale sur thrombose d'une artère humérale et une métastase intracardiaque emboligène. Les sites inhabituels des antécédents veineux sont composés de deux occlusions de la veine centrale de la rétine, quatre syndromes caves supérieurs et d'une thrombose portale.

Dans la cohorte, 137 patients (35%) étaient sous antithrombotiques avant le début des ICI.

Il n'y avait pas de différence statistique dans le score de Khorana. Il en va de même lorsqu'était appliquée une stratification du score en deux sous-groupes : score inférieur à 2 et score supérieur ou égal à 2.

La recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN) a été réalisée dans la majorité des cas à titre systématique au début du traitement par ICI et plus rarement lors d'EIAIS. Au total, 153 (39%) recherches d'AAN ont été réalisées et 59 (38%) se sont révélées positives sans qu'il n'y ait de différence de proportions d'AAN positif entre les groupes.

Aucune recherche d'anticorps anti-phospholipides (APL) n'a été réalisée au moment d'évènement thrombotique sous ICI. Les APL ont été recherchés seulement à titre systématique avant l'introduction des ICI. Sur les 58 recherches d'APL, 7 se sont révélées positives (5 dans le groupe PET et 2 dans le groupe ETV). Aucun évènement clinique n'était associé aux APL positifs.

Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte était de 16 mois (IQ1=5 ; IQ3=34) et sans différence significative entre les groupes. Il n'y avait pas de différence significative du nombre d'hémorragie majeure entre les groupes.

Dans notre cohorte au terme du suivi, 36,7 % des patients étaient décédés dont six patients d'embolie pulmonaire. Aucun groupe n'était significativement plus important qu'un autre.

## Caractéristiques des cancers et des traitements par ICI

Les caractéristiques des cancers et des traitements par ICI sont résumées dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Caractéristiques des néoplasies et du traitement par ICI**

† Groupe PET et groupe ETV significativement différent

⊗ Groupe ETA et groupe ETV significativement différent

	PAS DE THROMBOSE n = 325	THROMBOSE VEINEUSE n = 50	THROMBOSE ARTÉRIELLE n=14	P value
TYPE DE CANCER (effectif ; %)				
<b>DERMATOLOGIE (n= 236)</b>	196 (60,3%)	9 (58,0%)	11 (78,6%)	0,35
MÉLANOME (n=206)	171 (52,6%)	27 (54,0%)	8 (57,2%)	0,93
CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉE (n=25)	22 (6,8%)	1 (2,0%)	2 (14,3%)	0,20
CARCINOME DE MERKEL (n=3)	2 (0,6%)	0	1 (7,1%)	/
SARCOME DERMIQUE (n=1)	1 (0,3%)	0	0	/
CARCINOME BASOCELLULAIRE (n=1)	0	1 (2,0%)	0	/
<b>ONCOLOGIE THORACIQUE (n=149)</b>	126 (38,8%)	20 (40,0%)	3 (21,4%)	0,41
ADÉNOCARCINOME PULMONAIRE (n=117)	97 (29,5%)	18 (36,0%)	2 (14,3%)	0,28
CARCINOME ÉPIDERMOÏDE PULMONAIRE (n=28)	26 (8,0%)	1 (2,0%)	1 (7,1%)	0,31
SARCOME THORACIQUE (n=2)	1 (0,3%)	1 (2,0%)	0	/
MÉSOTHÉLIOME (n=2)	2 (0,6%)	0	0	/
<b>HÉMATOLOGIE : LYMPHOME HODGKIN (n=4)</b>	3 (0,9%)	1 (2%)	0	0,49
Stade III (n=64)	55 (16,9%)	7 (14,0%)	2 (14,3%)	0,85
Stade IV (n=325)	270 (83,1%)	43 (86,0%)	12 (85,7%)	0,85
Radiothérapie	82,0 (25,2%)	12 (24,0%)	4 (28,6%)	0,94
Chirurgie carcinologique	169 (52,0%)	26 (52,0%)	8,0 (57,2%)	0,93
TYPE d'ICI (effectif ; %)				
NIVOLUMAB (n=288)	<b>250 (76,9%)</b>	27 (54,0%)	<b>11 (78,6%)</b>	<b>0,01†⊗</b>
PEMBROLIZUMAB (n=50)	40 (12,3%)	9 (18,0%)	1 (7,1%)	0,43
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB (n=33)	21 (6,5%)	<b>10 (20,0%)</b>	2 (14,3%)	<b>0,01†⊗</b>
IPILIMUMAB (n=9)	7 (2,1%)	2 (4,0%)	0	0,42
DURVALUMAB (n=6)	4 (1,2%)	2 (4,0%)	0	0,14
ATEZOLIZUMAB (n=3)	3 (0,9%)	0	0	/
Évolution cancéreuse sous ICI (effectif ; %)				
Progression (n=256)	211 (64,9%)	37 (74,0%)	8 (57,2%)	0,35
Rémission (n=45)	40 (12,3%)	2 (4,0%)	3 (21,4%)	0,11
Stable (n=88)	74 (22,8%)	11 (22,0%)	3 (21,4%)	0,98
Effet indésirable lié à l'immunité (EIASI)	84 (25,9%)	<b>24 (48,0%)</b>	4 (28,6%)	<b>&lt;0,01†⊗</b>
<b>Durée en mois de l'ICI : médiane (IQ1: IQ3)</b>	6 (2 ; 14)	3 (2 ; 14)	10 (4,25 ; 24,25)	0,46

La majorité des patients inclus dans l'étude était traitée dans les services d'oncodermatologie (60 %) et d'oncologie thoracique (38 %). Les types de cancer le plus fréquent étaient les mélanomes (52 %) et les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (37 %).

Quel que soit le type de cancer, ils n'étaient statistiquement pas plus représentés dans un groupe particulier. Le manque de données ne nous n'a pas permis d'analyser les mutations dans les sous-types de néoplasie.

La plupart de nos sujets avaient une maladie cancéreuse évoluée métastatique de stade IV (83 %). Les proportions de traitements antérieurs par chirurgie et radiothérapie n'étaient pas différentes entre groupes. Par ailleurs, le nombre de lignes thérapeutique antérieur à l'utilisation d'ICI n'était pas différent entre les groupes.

Peu de nos patients avaient des chimiothérapies concomitantes associées aux ICI (1,5 %).

L'inhibiteur de point de contrôle immunitaire le plus fréquemment utilisé était le nivolumab (74 %) et il était plus représenté dans le groupe PET ( $p=0,01$ ). Le pembrolizumab était utilisé chez 12 % des patients. L'association nivolumab et ipilimumab était administrée dans 8,5 % des cas et était présent de manière plus importante (20 % des cas) dans le groupe EVT ( $p=0,01$ ).

Nous n'avons pas pu analyser les doses des ICI du fait du manque de données.

En étudiant l'évolution cancéreuse sous ICI, on a pu noter 65 % de progression, 23 % de stabilisation et 11 % de rémission. Aucun groupe ne présentait des proportions différentes par rapport aux autres. Ci-dessous, les évolutions sous ICI des deux principaux cancers (Tableau 6).

**Tableau 6 : Évolutions sous ICI des mélanomes et des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC).**

	Progression	Rémission	Stable
MÉLANOME (n= 206)	130 (63,0%)	33 (16,0%)	43 (21,0%)
CBPNPC (n=145)	106 (73,1%)	3 (2,1%)	36 (24,8%)

La durée médiane de traitement était de 6 mois (IQ1=2 ; IQ3=6) et sans différence significative entre les groupes.

## Effet indésirable secondaire à l'apparition d'une maladie dysimmunitaire sous ICI

Nous avons pu mettre en évidence 29 % d'effets indésirables liés à l'apparition de manifestations cliniques liées à l'apparition d'une dysimmunité dans notre cohorte. Par ailleurs, statistiquement les groupes ETV, ETA et PET présentaient des taux différents d'EIASI ( $p < 0,01$ ).

La répartition des différents EIASI en fonction des groupes est présentée dans le Tableau 7 et en fonction des immunothérapies (Tableau 8). Un élément remarquable est une proportion d'EIASI différente dans le groupe nivolumab plus ipilimumab en comparaison avec le nivolumab et le pembrolizumab. Par ailleurs la proportion d'EIASI multiples était plus représenté dans le groupe ETV.

**Tableau 7 : Effets indésirables liés à l'immunité (EIASI)**

◊ Groupe PET et groupe ETA significativement différent

† Groupe PET et groupe ETV significativement différent

⊗ Groupe ETA et groupe ETV significativement différent

	PAS DE THROMBOSE N=325	THROMBOSE VEINEUSE N=50	THROMBOSE ARTÉRIELLE N=14	p-value
<b>Effets indésirables liés à l'immunité (n=112)</b>	84 (25,9%)	<b>24 (48%)</b>	4 (28,6%)	<b>0,01<sup>†⊗</sup></b>
Thyroïdite (n=21)	17 (5,2%)	4 (8,0%)	0	0,57
Colite (n=19)	14 (4,3%)	5 (10,0%)	0	0,58
<b>EIASI multiples (n=15)</b>	8 (2,5%)	<b>7 (14,0%)</b>	0	<b>0,03<sup>†⊗</sup></b>
Hypophysite (n=11)	6 (1,9%)	3 (6,0%)	<b>2 (14,3%)</b>	<b>0,01<sup>⊗</sup></b>
Polyarthrite (n=10)	8 (2,5%)	2 (4,0%)	0	0,83
Hépatite (n=7)	6 (1,9%)	1 (2,0%)	0	0,75
Pneumopathie interstitielle (n=7)	6 (1,9%)	1 (2,0%)	0	0,89
Pseudo-polyarthrite rhizomélique (n=5)	5 (1,54%)	0	0	/
Néphrite tubulo-interstielle (n=3)	1 (0,3%)	1 (2,0%)	1 (7,1%)	/
Diabète immuno-induit (n=2)	2 (0,6%)	0	0	/
Encéphalite (n=2)	2 (0,6%)	0	0	/
Polyradiculonévrite (n=2)	2 (0,6%)	0	0	/
Vitiligo (n=2)	2 (0,6%)	0	0	/
Myocardite (n=1)	1 (0,3%)	0	0	/
Sd Goujerot (n=1)	0	0	1 (7,1%)	/
Neutropénie (n=1)	1 (0,3%)	0	0	/
Péricardite (n=1)	1 (0,3%)	0	0	/
Pancytopenie (n=1)	1 (0,3%)	0	0	/
Pancréatite (n=1)	1 (0,3%)	0	0	/

**Tableau 8: Effets indésirables liés à l'immunité (EIASI) et inhibiteur de point de contrôle (ICI)**

<sup>o</sup> Groupe Nivolumab+ Ipilimumab et groupe Nivolumab significativement différent

<sup>†</sup> Groupe Nivolumab+ Ipilimumab et groupe Pembrolizumab significativement différent

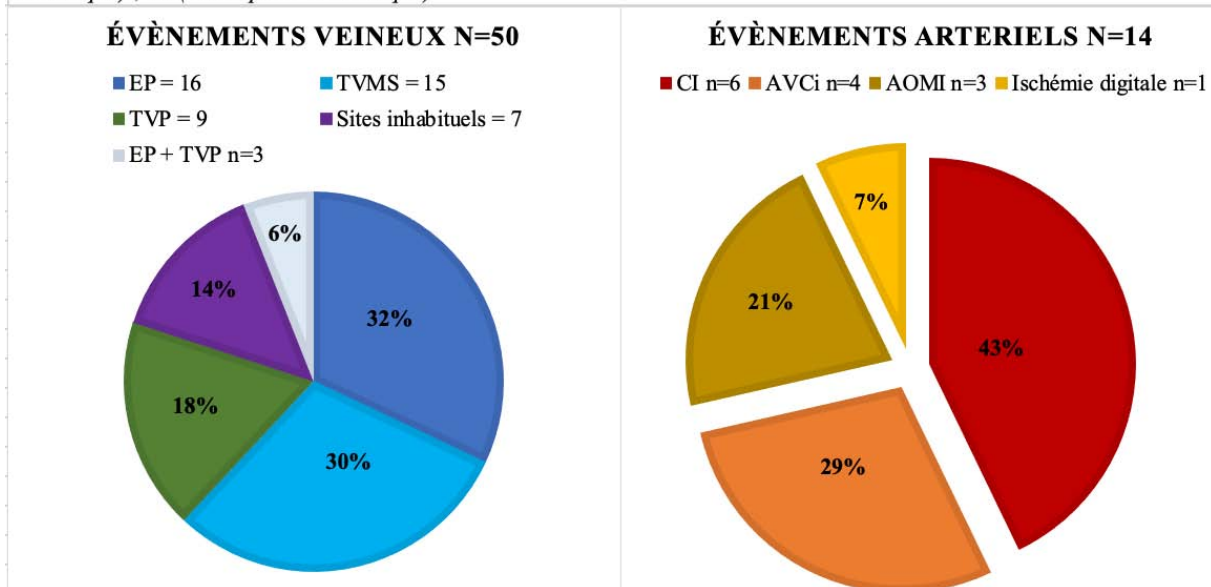
	Total n=389	Nivolumab n=288	Nivolumab+ Ipilimumab n=33	Pembro- lizumab n=50	Ipilimumab n= 9	Durva- lumab n =6	Atezo- lizumab n=3	p-value
EIASI	112 (28,8%)	69 (24%)	20 (60,6%)	13 (26%)	6	3	1	P<0,01 <sup>o†</sup>
Thyroïdite	21	16	3	1	1	0	0	
Colite	19	12	3	1	2	1	0	
Multiples	15	7	3	4	0	1	0	
Hypophysite	11	5	3	1	1	0	1	
Polyarthrites	10	7	1	2	0	0	0	
Pneumo- pathie interstitielle	7	5	1	1	0	0	0	
Hépatite	7	3	2	1	1	0	0	
Pseudo-polyarthrite rhizo-mélique	5	3	1	0	0	1	0	
Néphrite tubulo-intestitielle	3	2	1	0	0	0	0	
Polyradiculonévrite	2	1	1	0	0	0	0	
Encéphalite	2	1	1	0	0	0	0	
Diabète immuno- induit	2	2	0	0	0	0	0	
Vitiligo	2	1	0	0	1	0	0	
Syndrome de Goujerot	1	1	0	0	0	0	0	
Myocardite	1	1	0	0	0	0	0	
Pancyto-pénie	1	0	0	1	0	0	0	
Péricardite	1	1	0	0	0	0	0	
Neutropénie	1	0	0	1	0	0	0	
Pancréatite	1	1	0	0	0	0	0	

### Évènements artériels et veineux sous ICI

Les caractéristiques des évènements thrombotiques et les traitements antithrombotiques mis en place sont détaillés dans le Tableau 9 et sur la Figure 5.

**Figure 5 : Territoire des événements vasculaires.**

EP (embolie pulmonaire) ; TVP (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs) ; TVMS (thrombose veineuse du membre supérieur) ; AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ; AVCi (accident vasculaire cérébral ischémique) ; CI (cardiopathie ischémique)



**Tableau 9 : Caractéristiques des événements thrombotiques**

® Groupe ETA et groupe ETV significativement différent

	THROMBOSE VEINEUSE N=50	THROMBOSE ARTÉRIELLE N=14	p-value
Thromboses symptomatiques	31 (62,0%)	13 (92,9%)	0,01®
Délai médian entre le diagnostic de cancer et l'évènement en mois (IQ1:IQ3)	24,5 (11 ; 50,8)	39 (26,5 ; 60,5)	0,13
Délai médian entre le début de l'ICI et l'évènement en mois (IQ1:IQ3)	6 (1,3 ; 13,5)	17 (1,8 ; 26,8)	0,29
Statue néoplasique au moment de l'évènement			
Stable	6 (12,0%)	3 (21,4%)	0,37
Progression	44 (88,0%)	11 (78,6%)	0,37
Évènement sous traitement antithrombotique	16 (32,0%)	7 (50,0%)	0,36
Évènement sous traitement anticoagulant	6 (12,0%)	2 (14,3%)	0,99
Évènement sous traitement antiplaquettaire	10 (20,0%)	5 (35,7%)	0,43
Traitement antithrombotique mis en place			
Aucun	6 (12,0%)	2 (14,3%)	0,99
Traitement anticoagulant	44 (88,0%)	3 (21,4%)	<0,01
Enoxaparine (100mg/kg/12h)	23 (46,0%)	1 (7,1%)	-
Tinzaparine (175ui/kg/24h)	16 (32,0%)	0	-
Daltéparine (5000ui/24h)	1 (2,0%)	0	-
Fondaparinux (2,5mg/24h)	1 (2,0%)	0	-
Apixaban (5mg/12h)	2 (4,0%)	1 (7,1%)	-
Rivaroxaban (20mg/24h)	1 (2,0%)	0	-
Acide acétylsalicylique (75mg/24h) + Enoxaparine (100mg/kg/12h)	0	1 (7,1%)	-
Traitement antiplaquettaire	0	9 (64,3%)	<0,01
Acide acétylsalicylique (75mg/24h)	0	7 (50,0%)	-
Clopidogrel (75mg/24h)	0	2 (14,3%)	-

Le délai médian, tout évènement thrombotique confondu, entre la date diagnostique et la date de l'évènement sous ICI est de 27,5 mois (IQ:12,5 ; IQ3 : 52,3) sans différence significative en comparant la médiane des deux groupes. De même, il n'y avait pas de différence en groupe dans le délai médian entre la date de début de l'ICI et la date d'évènement thrombotique – par ailleurs ce délai tout évènement thrombotique confondu est de 11,7 mois (IQ1 : 1 ; IQ3 : 16,8).

Enfin, 67% des évènements thrombotiques totaux et 74% des ETV ont eu lieu dans l'année de l'introduction de l'ICI.

Très peu d'évènements thrombotiques ont provoqué la suspension ou l'arrêt de l'ICI, on en comptabilise 6 % dans le groupe ETV et 14 % dans le groupe ETA sans différence significative ( $p=0,7$ ).

Les cancers étaient majoritairement en progression au moment de l'évènement thrombotique.

Les évènements artériels étaient statistiquement plus associés à une symptomatologie clinique que les évènements veineux. Par ailleurs, quatre ETV à type d'EP ont été fatals. Aucun ETA fatal n'a été mis en évidence.

Les évènements veineux les plus fréquents sont dans 32 % des cas une embolie pulmonaire et dans 30 % des cas des thromboses veineuses du membre supérieur (TVMS). Dans les thromboses de sites inhabituelles (14 %), on a pu mettre en évidence : deux thromboses portes, une thrombose veineuse cérébrale, un OVCR et trois thromboses de la veine cave supérieure. Concernant les différentes étiologies (résumé dans le Tableau 10), les TVMS étaient associées dans 80 % à un cathéter en position centrale et la plupart des EP et TVP étaient sans facteur déclenchant retrouvé. Au total pour 44% des EVT, il n'a pas été mis en évidence de facteur déclenchant majeur.

**Tableau 10 : Contextes des évènements thromboemboliques veineux**

EP (embolie pulmonaire) ; TVP (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs) ; TVMS (thrombose veineuse du membre supérieur)

Facteurs favorisants	EP n=16	TVMS n=15	TVP n=9	Site inhabituel n=7	EP + TVP n=3
Aucun	11 (22,0%)	1 (2,0%)	6 (12,0%)	3 (6,0%)	1 (2,0%)
Hospitalisation >3 j	2 (4,0%)	0	2 (4,0%)	0	0
Contexte septique	0	0	0	1 (2,0%)	0
Cathéter	0	11 (22,0%)	0	1 (2,0%)	0
Compression extrinsèque	0	2 (4,0%)	1 (2,0%)	0	0
Hospitalisation >3 j + contexte septique	3 (6,0%)	0	0	0	2 (4,0%)
Post chirurgie majeure + contexte septique	0	0	0	1 (2,0%)	0
Hospitalisation + compression extrinsèque	0	0	0	1 (2,0%)	0
Cathéter + contexte septique	0	1 (2,0%)	0	0	0

Les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques étaient les évènements artériels les plus représentés (43 % et 29 %). L'étiologie la plus fréquente est l'athérome. Cependant, on peut rapporter des tableaux atypiques tels qu'une vascularite ischémique cérébrale et une ischémie digitale sur sclérodémie cutanée systémique sans savoir si elle était paranéoplasique ou associée à l'ICI (Tableau 11).

**Tableau 11 : Étiologies des évènements artériels**

AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ; AVCi (accident vasculaire cérébrale ischémique) ; AIT (accident ischémique transitoire) ; CI (cardiopathie ischémique)

	AOMI n=3	AVCi n= 4	CI n=6	Ischémie digitale n=1
Athérome	3 (100%)	2 (50,0%)	6 (100%)	0
Cardio-embolique	0	1 (25,0%)	0	0
Sclérodémie cutanée systémique	0	0	0	1 (100%)
Vascularite	0	1 (25,0%)	0	0

Une donnée importante est la présence d'évènement sous traitement antithrombotique : 32 % des ETV et 50 % des ETA – (les détails sont dans Tableau 12).

### Tableau 12 : Évènements sous traitement antithrombotique

EP (embolie pulmonaire) ; TVP (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs) ; TVMS (thrombose veineuse du membre supérieur) ; AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ; AVCi (accident vasculaire cérébrale ischémique) ; AIT (accident ischémique transitoire) ; CI (cardiopathie ischémique)

	Total	Anticoagulant avant l'évènement	Antiagrégant avant l'évènement
ETV	50	6 (12,0%)	10 (20,0%)
EP	16 (32,0%)	1 (2,0%)	5 (10,0%)
TVMS	15 (30,0%)	0	3 (6,0%)
TVP	9 (18,0%)	3 (6,0%)	1 (2,0%)
Site inhabituel	7 (14,0%)	1 (2,0%)	0
EP + TVP	3 (6,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)
ETA	14	2 (14,3%)	5 (36,0%)
AOMI	3 (21,4%)	0	2 (14,0%)
AVCi	4 (28,6%)	1 (7,1%)	0
CI	6 (42,9%)	1 (7,1%)	3 (21,0%)
Ischémie digitale	1 (7,1%)	0	0

Enfin nous avons observé une récurrence d'ETA chez le patient ayant présenté une ischémie digitale. Dans le groupe ETV, nous avons mis en évidence 12 % de récurrences (6 évènements). Les caractéristiques des récurrences des ETV sous ICI sont détaillées dans le Tableau 13.

### Tableau 13 : Caractéristiques cliniques des ETV récidivants

	Évènements thrombo-emboliques sous ICI	Récurrences thrombotiques
Patient 1	Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs sans facteur déclenchant majeur.	Embolie pulmonaire de diagnostic fortuit traité par cave associée à une HBPM curative
Patient 2	Embolie pulmonaire de découverte fortuite	À l'arrêt de l'anticoagulation curative, embolie pulmonaire avec thrombose veineuse de membre inférieur et thrombose porte
Patient 3	Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs sans facteur déclenchant majeur.	Thrombose veineuse profonde du membre supérieur sur cathéter
Patient 4	Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs sans facteur déclenchant majeur.	Thrombose cave supérieure
Patient 5	Thrombose veineuse profonde du membre supérieur sur cathéter	Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs sans facteur déclenchant majeur.
Patient 6	Embolie pulmonaire sans facteur déclenchant majeur	Embolie pulmonaire sans facteur déclenchant majeur

## Analyse par un modèle de Cox

Un modèle de Cox univarié puis multivarié a été réalisé afin de mettre en évidence des facteurs associés aux évènements veineux. Nous n'avons pas réalisé de modèle de Cox sur les évènements artériels au vu du faible nombre d'évènements (Tableau 14).

**Tableau 14 : Modèle de Cox des évènements veineux sous ICI**

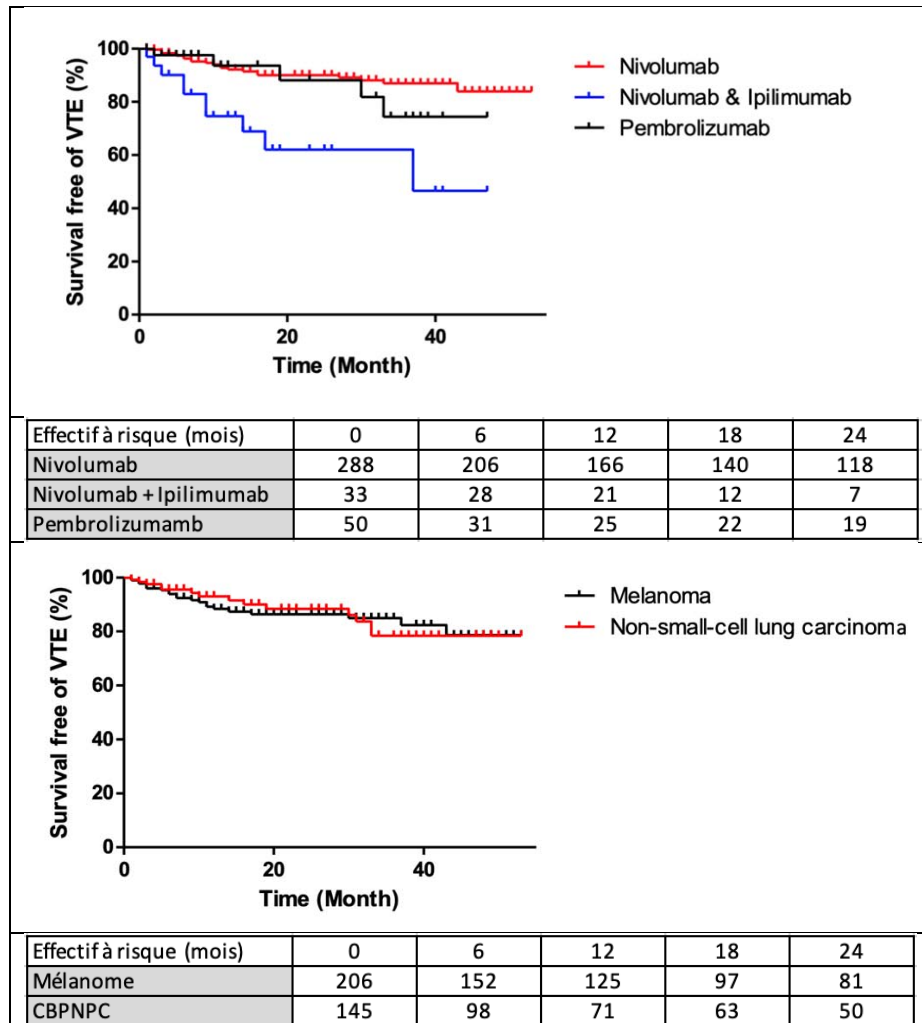
Variable	Univarié		Multivarié	
	Pr > Khi <sup>2</sup>	OR [borne inférieure ; borne supérieure]	Pr > Khi <sup>2</sup>	OR [borne inférieure ; borne supérieure]
Âge C1J1	0,39	0,99 [0,97 ; 1,01]		
IMC > 30	0,14	0,50 [0,20 ; 1,28]	0,17	0,54 [0,22 ; 1,29]
OMS stade 3-4	0,53	0,62 [0,14 ; 2,73]		
Score de Khorana ≥2	0,96	1,02 [0,44 ; 2,39]		
Mélanome	0,70	1,26 [0,38 ; 4,17]	0,97	0,98 [0,30 ; 3,15]
CBPNPC	0,70	1,29 [0,35 ; 4,75]	0,71	1,26 [0,37 ; 4,23]
Nivolumab	0,07	0,35 [0,11 ; 1,10]	<b>0,04</b>	<b>0,45 [0,12 ; 0,99]</b>
Pembrolizumab	0,60	0,69 [0,18 ; 2,70]		
Nivolumab plus ipilimumab	0,27	1,98 [0,27 ; 359]	<b>0,01</b>	<b>2,87 [1,24 ; 6,65]</b>
Sexe masculin	0,51	0,81 [0,44 ; 1,50]		
Progression cancéreuse sous traitement ICI	<0,01	3,19 [1,60 ; 6,38]	<b>&lt;0,01</b>	<b>3,60 [1,85 ; 7,03]</b>
Maladie métastatique	0,36	1,51 [0,62 ; 3,66]	0,42	1,43 [0,61 ; 3,37]
ATCD MTEV	0,06	2,59 [0,97 ; 6,92]	<b>0,02</b>	<b>2,49 [1,15 ; 5,43]</b>
TTT antithrombotique avant EVT	0,96	0,98 [0,41 ; 2,34]		
EIAISI	0,52	1,23 [0,65 ; 2,33]	0,51	1,24 [0,66 ; 2,33]

L'analyse par un modèle de Cox a montré en multivarié que les facteurs associés à une augmentation du risque d'ETV étaient : l'association nivolumab et ipilimumab (OR : 2,87 [1,24 ; 6,65]), l'évolution cancéreuse sous ICI (OR : 3,60 [1,85;7,03]) et les antécédents de MTEV (OR : 2,49 [1,15 ; 5,43]). Le nivolumab en utilisation seul serait protecteur contre le risque de thrombose veineuse (OR : 0,45 ; [0,12 ; 0,996]).

## Analyse de survie

Une analyse de survie par Kaplan Meier puis un test de log rank été réalisé sur les principaux inhibiteurs de point de contrôle (nivolumab, nivolumab plus ipilimumab et pembrolizumab) ainsi que sur les deux principaux cancers (mélanome et CBPNPC) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

**Figure 6 : Analyse de survie**



Nous n'avons pas mis de différence de survie entre les types de cancer ( $p=0,93$ ). Cependant en s'intéressant aux types d'ICI, nous avons pu mettre en évidence que les survies étaient significativement différentes entre le nivolumab plus ipilimumab versus le nivolumab ( $p<0,01$ ) et entre le nivolumab plus ipilimumab versus le pembrolizumab ( $p=0,03$ ). Il n'y avait pas de différence statistique entre le nivolumab et le pembrolizumab ( $p=0,79$ ).

## 4. DISCUSSION

Cette étude est une cohorte rétrospective monocentrique de patients cancéreux traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires avec un effectif important de patient.

La fréquence des événements thromboemboliques a révélé des taux conséquents d'événements veineux et artériels. En effet, plus d'un patient sur dix ont présenté un événement veineux et environ un sur trente un événement artériel. La majorité des patients étaient traités pour un mélanome ou un CPBNPC à un stade métastatique. Il n'y avait pas de différence de prévalence d'événement thrombotique entre les types de cancer. Il y avait plus d'effet indésirable lié au système immunitaire dans le groupe ETV et l'association nivolumab et ipilimumab étaient pourvoyeur de plus d'EIAISI que les autres ICI. Les principaux facteurs de risques de MTEV retrouvés étaient un traitement associant le nivolumab et l'ipilimumab, la progression cancéreuse sous ICI et les antécédents de MTEV. Le nivolumab était statistiquement un facteur protecteur de MTEV dans notre étude. Enfin, le mécanisme physiopathologique d'anti-phospholipides induit par les ICI n'a pas pu être prouvé dans notre étude.

Cette cohorte de soins courants a principalement inclus des patients d'oncodermatologie et d'oncologie thoracique. Elle est composée majoritairement de patients atteints de cancer avancés aux stades métastatiques. Nos données de population illustrées par la majorité d'hommes, l'âge moyen et la proportion de stades IV étaient superposables aux dernières cohortes de la littérature (193–195).

La validité externe de notre étude en matière de taux d'événement thromboembolique semblait cohérente avec les dernières études sur la problématique hormis la méta-analyse de Solinas et al qui retrouvaient des taux presque cinq fois moindres que les nôtres (192). Ces chiffres peuvent s'expliquer sur une méthodologie et un profil de patient différent. En effet les données constituant la méta-analyse sont des études thérapeutiques de phase I à III avec des patients sélectionnés et donc non représentatifs de la « vie réelle » ; par ailleurs la majorité de ces études n'avaient pas recueilli les événements thrombotiques comme effet indésirable lié au ICI. Dans d'autres études, on peut également souligner des taux différents d'événement artériels et veineux avec autant d'EVT que d'ETA dans les cohortes d'Ando et de Nichetti (193,197).

Concernant la survenue d'événement thrombotique veineux, notre travail ainsi que les principales données des dernières études de la littérature ont été retranscrites dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : Littérature concernant les ICI et le risque thromboembolique**

Auteurs et date	Type études	Nb Évènements / Effectifs	ETV	ETA	Principaux ICI	Principaux Cancer
Solinas C et al – 2020 (192)	Méta-analyses phases I-III	508/ 20273	390 (2,7%)	59 (1,1%)	Nivolumab Ipilimumab Pembrolizumab Durvalumab Avelumab	Ovaire, Pancréas, Vessie, Endomètre, Sarcome, Mésothéliome, Glioblastome, Rein, Poumon, Mélanome, Sein, Prostate
Bar J et al – 2019 (186)	Cohorte rétrospective monocentrique	31/1215		31 (2,6%)	Nivolumab (34,4%) Ipilimumab (1,6%) Pembrolizumab (47,4%) Durvalumab (1,2%) Atezolizumab 4,0%) Association ICI (11,5%)	CPBNPC (28,7%), Mélanome (40,5%), Sein (1,1%), Gastro-intestinal (7,7%), Urogénital (10,5%) ORL (2,7%)
Moik F et al – 2021 (194)	Cohorte rétrospective monocentrique	56/ 672	47 (12,9%)	9 (1,8%)	Nivolumab (42,0%) Ipilimumab (6,7%) Pembrolizumab (40%) Atezolizumab (4,5%) Avelumab (0,9%) Association ICI (6%)	Mélanome (30,4%), CPBNPC (24,1%), rein (11%), ORL (10,4%), gynécologique (2,7%), urogénital (4,9%), lymphome/myélome (4,2%), Hépatocelulaire (3,0%)
Deschênes-Simard X et al - 2021(211)	Cohorte rétrospective multicentrique	59/593	59 (14,8%)		Nivolumab (53,5%), Pembrolizumab (38,8%), Atezolizumab (0,2%), Durvalumab (5,7%), Ipilimumab (1,0%), Association ICI (3,4%)	CPBNPC (100%)
Kewan Y et Al - 2021(202)	Cohorte rétrospective multicentrique	67/552	67 (10,5%)		Nivolumab (62%), Pembrolizumab (26,6%), Ipilimumab (14,5%), Atezolizumab (12,0%)	CPBNPC (47,3%) Voie urinaire (23,2%) Mélanome (17,2%)
Notre étude	Cohorte rétrospective monocentrique	64/389	50 (12,9%)	14 (3,6%)	Nivolumab (74,0%), Pembrolizumab (13,0%) Ipilimumab (2,3%) Durvalumab (1,5%) Atezolizumab (0,7%), Nivolumab + Ipilimumab (8,4%)	Mélanome (53,0%), CPBNPC (45,0%) Autre (2,0%)
Sussman TA et al – 2021 (195)	Cohorte rétrospective monocentrique	47/228	37 (16,2%)	14 (6,1%)	Pembrolizumab(38,7 %), Nivolumab + Ipilimumab (29,4 %), Ipilimumab (20 %) Nivolumab (12,3 %)	Mélanome (100%)
Nichetti F et al – 2019 (197)	Cohorte rétrospective monocentrique	30/217	16 (7,4%)	14 (6,5%)	Nivolumab (53,9%), Pembrolizumab (15,7%), Atezolizumab (7,3%), Avelumab (1,8%) Durvalumab (17,5%)	CPBNPC (100%)
Icht O et al – 2021 (212)	Étude comparative rétrospective ICI vs CT	Groupe ICI : 8/ 176 Groupe CT : 12/ 169			Nivolumab (34,2%) Pembrolizumab (13,3%) Association ICI (1,3%)	CPBNPC (100%)
Ando Y et al – 2019 (193)	Cohorte rétrospective monocentrique	10/122	5 (4,1%)	6 (4,9%)	Nivolumab (69,7%), pembrolizumab (30,3%)	Poumon, estomac, rein
Bjørnhart et Al - 2021(213)	Cohorte rétrospective monocentrique	17/118	17 (15,0%)		Nivolumab, pembrolizumab	CPBNPC (100%)

Auteurs et date	Type d'évènement	Facteurs de risque	Commentaire
Solinas C et al – 2020 (192)	EP, TVP, AVCi, CI	Non étudié	
Bar J et al – 2019 (186)	Non détaillé	HTA HR : 3,19 (1,5 ; 6,78) Dyslipidémie HR : 2,93 (1,38 ; 6,22) ATCD d'ETA HR : 3,08 (1,34 ; 7,08) CNPBC HR : 2,93 (1,38 ; 6,22)	CBPNPC : 5,2% d'évènement et Mélanome : 2,2% sans analyse comparative
Moik F et al – 2021 (194)	TVP (36,2%), EP (38,3%), TVP+EP (6,4%), TV splanchnique (10,6%) TVMS (8,5%) CI (44,4%) AOMI (22,2%) AVCi (33,3%)	ATCD d'ETV HR :3,69 (2,00 ; 6,81) Metastases (NS) HR :1,71 (0,62 ; 4,73)	Délai court 4,2 mois Score de Khorana non prédictif d'ETV Mortalité augmentée post ETV HR : 3,09 (2,07 ; 4,6)
Deschênes-Simard X et al - 2021(211)	EP (61,0%) TVP (44,1%) TVS (3,3%)	Age < 65 ans HR : 2,00 (1,11 ; 3,59) PD-L1 ≥ 50 % HR : 3,22 (1,21 ; 8,57) Tabagisme actif HR : 2 (1,12 ; 3,58)	
Kewan Y et Al - 2021(202)	EP (50%) TVP (65,5%)	Anticoagulant au début du traitement par ICI (RR : 2,23)	Mélanome, score de Khorana, statut ECOG et anémie prédictif de la mortalité. Plus d'hémorragie dans le groupe VTE
Notre étude	EP (32,0%) TVMS (32,0%) TVP (9,0%) Site inhabituel (14,0%) EP+TVP (6,0%) CI (43,0%) AVCi (29,0%) AOMI (21,0%) Ischémie digitale (7%)	ATCD MTEV HR : 2,49 (1,15 ;5,43), Progression cancéreuse sous ICI HR : 3,60 (1,85 ; 7,03) Nivolumab + Ipilimumab HR : 2,87 (1,24 ; 6,65)	Nivolumab facteur protecteur (0,45 (0,12;0,99) Survie différente après évènement sous Nivoluma + Ipilimumab (p<0,01)
Sussman TA et al – 2021 (195)	TVP (46,0 %) EP (24,3 %) TVP+EP (21,6 %) TV viscérale (5,4 %) AVCi (57,2 %) CI (35,7 %) AIT (7,1 %)	Nivo + Ipi HR : 2,70 (1,28 ; 5,70) Score de Khorana ≥1 HR : 2,24 (1,06 ; 4,74) ATCD de CI HR :2,71 (1,16 ; 6,29) Anticoagulation au début de l'ICI HR : 4,14 (1,60 ; 10,7)	
Nichetti F et al – 2019 (197)	TVP (31,0%), EP (37,5%), TV porte (12,5%) Divers (18,7%) CI 14,2% AVCi (64,3%) Thrombose artérielle viscérale (21,4%)	Fumeur actif HR : 3,61(1,52 ;8,60) PD-L1 >50 % HR : 2,55 (1,05;6,19)	Mortalité augmentée post ETV (2,93 (1,59-5,42))
Icht O et al – 2021 (212)	Groupe CT: TVP (50,0%) EP (417%) TVP + EP (9,3%) Groupe ICI: TVP (50,0%) EP (37,5%) TV cérébral (12,5%)	Score de Khorona ≥ 2 HR : 3,04 (0,82 ; 11,22)	
Ando Y et al – 2019 (193)	TVP (20%) TVMS (20%) TV mesentérique (20%) TVP + EP (40%) AVCi (83,3%) CI (17,7%)	ATCD VTE ou VTA OR: 6,36 (p=0,04) ATCD Cardiaque (OR:6,56, p= 0,052) Utilisation anti thrombotique (p < 0,01)	
Bjørnhart et Al - 2021(213)	EP (76,4%) TVMS (5,6%) TVP (5,6%) Thrombose cave (11,8%)	Khorana ≥ 2 HR : 5 (1,5 -16,3) ATCD VTE HR: 4,2 (1,10;11,8) Antiplaquattaire HR:4,7 (1,5;14,70)	24% de récidence sous anticoagulant - Arrêt de l'ICI dans 78% des cas

Sur une période de suivi médian de 16 mois, nous avons pu constater dans l'étude 143 décès. Le manque de données ne nous a pas permis d'analyser l'ensemble des circonstances des fins de vie. Ainsi le nombre de six embolies pulmonaires et d'aucun évènement artériel mortel dans notre cohorte est très certainement sous-estimé.

La survenue d'un évènement vasculaire n'était pas associée à une augmentation d'un risque de mortalité probablement à cause d'un manque de puissance. En effet l'association thrombose et cancer est connu dans la littérature et en pratique clinique pour augmenter la mortalité de nos patients (214). Par ailleurs deux études avec les ICI ont mis en évidence une mortalité accrue chez des patients ayant présenté un ETV (194,197).

Un point à soulever est la proportion importante d'ETV ou d'ETA chez des patientes qui étaient sous antithrombotiques pour des antécédents de MTEV, de MTEA ou de cardiopathie rythmique. En effet 50 % des ETA et 32 % des ETV ont eu lieu sous antithrombotique dont 35 % sous antiplaquettaires pour les ETA et 12 % sous anticoagulant pour les ETV. Ces taux élevés, également retrouvés dans la littérature (24 %), pourraient souligner l'impact qu'ont les ICI sur le système de la coagulation et l'endothélium vasculaire au point de faire des évènements thrombotiques malgré une thérapeutique protectrice (213). Ces données nous questionnent quant à une mise en place d'une thromboprophylaxie efficace chez ce profil de patients.

Les deux principaux types de cancer dans notre cohorte étaient le mélanome et le CBPNPC. Les taux d'évènement thrombotiques sous ICI étaient de 17 % pour le mélanome et de 15 % pour le CBPNPC. Ces résultats sont concordants avec les études qui se sont intéressées à la problématique sur un seul type de cancer à savoir l'étude de Sussman pour le mélanome (195) et les études de Deschênes-Simard et Bjørnhart pour le CBPNPC (211,213). Par ailleurs, il n'y a avait pas de différence de survie entre ces deux types de cancers. Chez les patients sous ICI avec une néoplasie évoluée, le type de cancer n'influencerait donc pas directement le risque thromboembolique et la survie.

Une autre information intéressante est un risque globalement égal d'évènement thrombotique entre les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et les anticancéreux traditionnels. Pour le mélanome, peu d'études ont été réalisées sur le risque thrombotique des anticancéreux classiques, les taux retrouvés dans la littérature sont entre 2,6 et 25 % d'EVT (215,216). Pour le CBPNPC, dont les données sont plus fournies, ont dénombre entre 10-20 % d'EVT (217,218). Une étude comparative dans le CBPNPC

entre les sels de platine et les inhibiteurs de point contrôle vient confirmer nos observations en ne montrant pas de différence dans les taux d'incidences d'EVT entre les deux groupes (212).

Dans notre cohorte les deux grands types d'évènements veineux étaient les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs (TVMS). Dans la littérature on retrouve également majoritairement les embolies pulmonaires comme évènement fréquent sous ICI (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) cependant concernant les TVMS, les données divergent. On peut expliquer ces chiffres de par une absence d'homogénéisation de recueils. En effet certaines cohortes ne différenciaient pas les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et des membres supérieurs et les classaient sous le même terme de thrombose veineuse profonde. De notre point de vue, il est très important de différencier ces types d'évènements, car les mécanismes physiopathologiques et l'impact thérapeutique qui en découle sont spécifiques. Pour les TVMS, on retrouvait dans la majorité des cas un cathéter pouvant favoriser grandement un processus thrombotique sous-jacent. La proportion importante de cet évènement dans notre étude nous questionne quant à la mise en place d'une thromboprophylaxie chez certains patients avec un cathéter veineux en position centrale. Les thromboses de sites atypiques restent peu fréquentes dans notre étude comme dans la littérature et se localisent majoritairement dans les territoires splanchniques ou portes et plus rarement au niveau cérébral.

La majorité des évènements artériels dans notre étude et dans la plupart des cohortes sont des cardiopathies ischémiques ou des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Dans notre étude, la majorité des évènements thrombotiques n'avait que peu d'impact sur la poursuite de l'immunothérapie, ces résultats divergent avec une étude où les thromboses ont fait suspendre ou arrêter le traitement dans 78 % des cas (213). Cependant la cohorte de Moïk retrouve des résultats similaires avec l'absence d'interruption du traitement. Les raisons de l'arrêt du traitement étant la progression de la maladie, les effets indésirables liés à l'immunité ou le décès.

La molécule la plus utilisée était le nivolumab suivi du pembrolizumab et de l'association ipilimumab et nivolumab. Le nombre d'effets indésirables liés au système immunitaire s'élevait à plus de 28 % sur l'ensemble de notre cohorte. Les proportions des types d'effets indésirables étaient proches de celle retrouvée dans la littérature hormis pour les symptomatologiques dermatologiques qui étaient moindre probablement du fait manque de données dans le recueil rétrospectif. La thérapeutique présentant le plus d'effets indésirables était l'association nivolumab et ipilimumab avec presque 60 % de toxicité

lorsqu''était utilisé ces molécules ensembles. Ce taux élevé est cohérent avec ce que l'on peut retrouver dans les articles lors de l'association d'inhibiteurs de CTLA-4 et d'inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 (93).

### **Évènement veineux et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.**

La majorité des ETV ont eu lieu dans les 12 mois après l'introduction de l'immunothérapie par ICI. Ce délai médian court est également présent dans la littérature (194,195,211,213).

Dans notre analyse multivariée, aucun type de cancer n'était statistiquement un facteur de risque de thrombose. Cette absence de différence est également présente dans plusieurs études (186,193,194,202).

Des facteurs classiquement retrouvés comme facteur de risque veineux dans la littérature ont été retrouvés dans notre étude ; c'est le cas de la progression du cancer malgré l'immunothérapie (HR: 3,60 [1,85; 7,03]) et des antécédents de maladie de thromboemboliques veineuses (HR: 2,49 [1,15; 5,43]).

Concernant le traitement par inhibiteur de point de contrôle, l'ipilimumab associé au nivolumab était un facteur de risque d'ETV en analyse multivariée avec un HR à 2,87 [1,24 ; 6,65]. Sans être significatif, ce facteur a également été retrouvé dans une autre cohorte (195). Par ailleurs notre analyse de survie a mis en évidence une différence significative en défaveur du groupe ipilimumab plus nivolumab. Même si les EIASI ne ressortent pas comme facteur de risque d'ETV dans le modèle multivarié, nous avons observé des proportions plus importantes d'EIASI dans le groupe ETV. Ainsi l'association d'inhibiteurs de CTLA-4 et d'inhibiteurs de PD-1 serait un risque d'EIASI et un facteur de risque d'ETV. Par ailleurs nous avons mis en évidence un nombre plus important d'EIASI multiples, c'est-à-dire une toxicité via le système immunitaire sur plusieurs organes, dans le groupe de patients avec des ETV. Ces observations pourraient être le reflet d'une majoration de l'inflammation systémique, d'une activation de la cascade de la coagulation plus intense ainsi que de l'hypothèse d'autres effets associés au système immunitaire type vascularite ou activateur direct de la coagulation comme les anti-phospholipides.

Des facteurs confondants devront être recherchés tels qu'une maladie plus sévère nécessitant l'utilisation de cette combinaison ou les traitements par glucocorticoïde (utilisé pour contrer les EIASI) que l'on sait être un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse (219).

Sans que l'on ait d'explication, le nivolumab en utilisation seul semblait être un facteur protecteur d'évènement thrombotique veineux (HR:0,45 [0,12; 0,99]). Cette observation est possiblement en lien avec une utilisation du nivolumab en monothérapie dans des pathologies cancéreuses moins évoluée comme les mélanomes de stade III.

Certaines études ont pu mettre en évidence d'autres facteurs de risques que l'on n'a pas retrouvés dans notre cohorte comme l'âge <65ans ou tabagisme (197,211).

Enfin le taux de PDL-1 que l'on n'a pas pu recueillir semble être un facteur de risque d'ETV lorsqu'il est élevé (>50 %) (197,211).

Le score de Khorana semble être peu prédictif de maladie thromboembolique veineuse, cette observation a également mise en évidence dans plusieurs cohortes récentes (193,194,197,202,212). Dans l'étude de Kewan, le score de Khorana était cependant prédictif de décès.

Au vu du résultat de cette étude, une thromboprophylaxie chez des patients avec un antécédent de MTEV à fortiori si le score de Khorana est supérieur à 2 est à discuter au cas par cas.

### **Évènement artériel et inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.**

Concernant les facteurs de risques thromboemboliques artériels sous ICI, bien que nous n'ayons pas réalisé d'analyse multivariée, des facteurs classiques cardiovasculaires tels que le sexe, l'âge, le tabagisme ainsi que les antécédents de maladie cardiovasculaire étaient significativement plus représentés dans notre groupe de patient ayant des évènements artériels. D'autres cohortes ont également mis en évidence le tabagisme, les antécédents de coronaropathie ou encore la dyslipidémie comme risque de thrombose artérielle sous ICI (186,193,195,197). Les données de la littérature suggèrent une incidence plus élevée d'ETA au cours des premiers mois (186). L'origine athéromateuse était le principal mécanisme physiopathologique de nos ETA.

Les études précliniques ont révélé des liens étroits entre l'athérosclérose et les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Le blocage de PD-1 dans des modèles murins accélérât l'athérogenèse (185). Dans une étude expérimentale, des anticorps anti-CTLA-4 ont conduit à une activation endothéliale et à l'accélération de la progression de l'athérosclérose et la formation de plaques avec des noyaux nécrotiques (182).

Au vu des données de la littérature et des études fondamentales, les évènements artériels sous ICI semblent résulter de l'accélération et de la déstabilisation de plaque chez des profils de patients avec déjà de multiples facteurs de risques cardiovasculaires et une maladie athéromateuse évolutive.

### **Auto-immunité sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.**

Les évènements cliniques d'auto-immunité sous ICI représenté par les EIASIS étaient plus important en termes de fréquence dans le groupe ETV. Cette observation va dans le même sens qu'une proportion plus importante d'EIASI et d'ETV sous la double association d'ICI (nivolumab plus ipilimumab). À noter que les EIASIS ne sont pas ressortis dans le modèle de Cox comme facteur de risque probablement du fait d'un manque de puissance.

Les stigmates biologiques, illustrés par les anticorps anti nucléaires, n'ont pas été impactant dans ce travail. En effet le nombre d'AAN positif était sans différence significative entre les groupes. Ce constat peut être en partie expliqué du fait que la majeure partie des recherches biologiques n'ont pas été réalisées au moment d'un EIASIS (ou d'un évènement vasculaire) mais à titre systématique avant l'introduction de l'immunothérapie.

Enfin à notre connaissance, nous avons été les premiers à tenter d'explorer le mécanisme physiopathologique d'auto-immunité prothrombogène via les anti-phospholipides induits par les ICI. Cependant la méthodologie d'une étude rétrospective avec les biais qu'elle comporte n'a pas apporté de résultat concluant. En effet l'ensemble des recherches d'anti phospholipides ont été réalisées avant l'introduction de l'immunothérapie et aucune analyse biologique n'a été faite au moment d'un évènement thrombotique. Malgré tous, les mécanismes physiopathologiques associant thrombose et ICI restent mal compris. L'exploration des anti-phospholipides comme évènement indésirables a déjà été illustré par de nombreux case report sur le sujet (187–189). Ce mécanisme physiopathologique précis reste une perspective intéressante pour de futures études prospectives. Ainsi, nous proposons une recherche systématique de SAPL pour les patients sous ICI lors d'une complication thrombotique surtout de type veineux.

### **Prise en charge thérapeutique et sécurité**

La majeure partie des ETV ont été traités par des HBPM (78 %) et des ETA par des antiplaquettaires (64,3 %). Le nombre de récurrences d'ETV était de 12 %. Notre étude n'a pas été construite pour étudier

l'efficacité et la tolérance des antithrombotiques prescrits dans les cas de thromboses sous ICI. L'intérêt des anti-Xa oraux direct pourrait avoir une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, en effet en plus d'avoir une action anticoagulante (de mieux en mieux établi dans les thromboses associées au cancer), une étude préclinique a également étudié son effet potentialisateur d'efficacité des anti-PDL1 (15).

Il n'y avait pas de différence dans le taux d'hémorragie majeure entre les patients qui ont présenté un évènement thrombotique ou non. À noter que 30 % ayant présenté ce type de complication avaient une métastase cérébrale.

### **Limite de l'étude**

Les limites de cette étude comprennent la conception rétrospective et l'absence de groupe témoin apparié. Un nombre de cas insuffisant de patients et des données manquantes ne nous a pas permis d'étudier certains mécanismes et certains facteurs de risque notamment les variables de la CRP, des D-Dimères ou du type de mutation cancéreuse (avec le taux de PDL-1). Par ailleurs la méthodologie de l'étude était inadaptée pour rechercher des facteurs biologiques comme les anti-phospholipides. Les facteurs de risques artériels n'ont pas pu être explorés en analyse multivariée du fait du faible nombre d'évènements.

De plus, une analyse de facteurs de risque selon un modèle compétitif avec les décès de type Fine et Grey permettrait de préciser davantage les facteurs pertinents dans l'évaluation du risque thrombotique.

Des données provenant de cohortes comparatives sans traitement par inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont nécessaires. Dans le cadre de l'étude, une analyse comparative avec des cohortes historiques était impossible et inappropriée en raison de différences incontrôlables des critères d'inclusion, du suivi et des types de tumeurs.

## 5. CONCLUSION

La physiopathologie impliquant une maladie thromboembolique veineuse ou artérielle chez les patients traités par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est multifactorielle. Les phénomènes impliquant ces événements ne sont probablement pas identiques entre les territoires veineux ou artériels. Les mécanismes pourraient associer l'accélération de l'athérosclérose et la déstabilisation de plaque d'athérome ; l'activation pathologique de la coagulation via la majoration de l'inflammatoire systémique, l'augmentation de l'expression du facteur tissulaire et l'inhibition de la réponse antithrombotique naturelle. Enfin, l'hypothèse d'une dysimmunité induite illustrée par des vascularites ou des anti-phospholipides ont été peu étudiés et pourraient avoir un intérêt dans la compréhension et la prise en charge de nos patients.

Notre étude fournit des données détaillées sur une cohorte importante et non sélectionnée de patients traités par des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire chez des patients avec des néoplasies à un stade avancées, majoritairement d'oncodermatologie et d'oncologie thoracique. Le risque d'ETA semble être plus important chez les patients avec une maladie athéromateuse évolutive. Les facteurs de risque d'EVT notable étaient l'association d'ICI, la progression de la maladie cancéreuse et les antécédents de MTEV. Le type de cancer n'influçait ni le risque thrombotique ni la survie. Les patients avec une association anti-CTLA-4 et d'anti-PD1 semblaient avoir une survie moins importante. Le score de Khorana resterait limité dans la prédiction du risque chez ces patients, ce qui suggère la mise au point d'un modèle de stratification du risque afin de développer des stratégies préventives et une thromboprophylaxie adaptées au risque.

La recherche de facteurs de risque spécifiques d'ETV dans notre cohorte a été difficile, car les données ont été extraites rétrospectivement. Par conséquent, les futures études prospectives doivent se concentrer spécifiquement sur l'identification des facteurs de risque et de biomarqueur pour mieux comprendre et prédire le risque de thrombotique pendant le traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Des recherches sont nécessaires pour identifier les mécanismes spécifiques de l'interaction entre l'hémostase, la réponse immunitaire et le cancer dans le cadre d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Une recherche systématique de SAPL lors d'un événement thrombotique sous ICI permettrait de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques associés à cet événement.

## 6. REFERENCES

1. Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 10 juill 2012;9(8):437-49.
2. Rao LV. Tissue factor as a tumor procoagulant. *Cancer Metastasis Rev*. nov 1992;11(3-4):249-66.
3. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2009;27(29):4834-8.
4. Zahra S, Anderson JAM, Stirling D, Ludlam CA. Microparticles, malignancy and thrombosis. *Br J Haematol*. mars 2011;152(6):688-700.
5. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1 mai 1998;91(9):3093-102.
6. Semeraro N, Colucci M. Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost*. juill 1997;78(1):759-64.
7. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 1 oct 2008;112(7):2703-8.
8. Edwards RL, Rickles FR, Cronlund M. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer. Mononuclear cell tissue factor generation. *J Lab Clin Med*. déc 1981;98(6):917-28.
9. Hara Y, Steiner M, Baldini MG. Characterization of the platelet-aggregating activity of tumor cells. *Cancer Res*. avr 1980;40(4):1217-22.
10. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol*. juill 2002;3(7):425-30.
11. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1 mars 1986;163(3):740-5.
12. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 1 mai 2014;123(18):2768-76.
13. Nickel KF, Ronquist G, Langer F, Labberton L, Fuchs TA, Bokemeyer C, et al. The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis. *Blood*. 10 sept 2015;126(11):1379-89.
14. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, Girolami F, Follenzi A, Reato G, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature*. 17 mars 2005;434(7031):396-400.
15. Ruf W, Graf C. Coagulation signaling and cancer immunotherapy. *Thromb Res*. juill 2020;191:S106-11.
16. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
17. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost JTH*. févr 2013;11(2):223-33.
18. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 9 févr 2005;293(6):715-22.
19. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2006;24(7):1112-8.
20. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 28 sept 2010;103(7):947-53.
21. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2017;117(01):57-65.

22. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 5 sept 2013;122(10):1712-23.
23. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 déc 2000;343(25):1846-50.
24. Maraveyas A, Johnson M. Does clinical method mask significant VTE-related mortality and morbidity in malignant disease? *Br J Cancer*. 16 juin 2009;100(12):1837-41.
25. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 23 avr 1998;338(17):1169-73.
26. Sun L-M, Chung W-S, Lin C-L, Liang J-A, Kao C-H. Unprovoked venous thromboembolism and subsequent cancer risk: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. mars 2016;14(3):495-503.
27. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 20 août 2015;373(8):697-704.
28. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2 sept 2008;149(5):323-33.
29. Iodice S, Gandini S, Löhner M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. mai 2008;6(5):781-8.
30. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 15 oct 1992;327(16):1128-33.
31. Douketis JD, Gu C, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2009;7(4):546-51.
32. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 27 févr 2006;166(4):458-64.
33. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*. 1 avr 2011;117(7):1334-49.
34. Greco PS, Bazzi AA, McLean K, Reynolds RK, Spencer RJ, Johnston CM, et al. Incidence and Timing of Thromboembolic Events in Patients With Ovarian Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Obstet Gynecol*. juin 2017;129(6):979-85.
35. Srikanthan A, Tran B, Beausoleil M, Jewett MAS, Hamilton RJ, Sturgeon JFG, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2015;33(6):582-7.
36. Mandalà M, Barni S, Floriani I, Isa L, Fornarini G, Marangolo M, et al. Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the « GISCAD-alternating schedule » study findings. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(1):65-73.
37. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 15 nov 2007;110(10):2339-46.
38. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 24 nov 2008;168(21):2377-81.
39. Khorana AA. Venous thromboembolism prevention in cancer outpatients. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. nov 2013;11(11):1431-8.

40. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. sept 1999;78(5):285-91.
41. Auer RAC, Scheer AS, McSparron JI, Schulman AR, Tuorto S, Doucette S, et al. Postoperative venous thromboembolism predicts survival in cancer patients. *Ann Surg*. mai 2012;255(5):963-70.
42. Mandalà M, Reni M, Cascinu S, Barni S, Floriani I, Cereda S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2007;18(10):1660-5.
43. van Es N, Le Gal G, Otten H-M, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med*. 19 sept 2017;167(6):410-7.
44. Bertoletti L, Robin P, Jara-Palomares L, Tromeur C, Pastre J, Prevot-Bitot N, et al. Predicting the risk of cancer after unprovoked venous thromboembolism: external validation of the RIETE score. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2017;15(11):2184-7.
45. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost JTH*. août 2010;8(8):1879-81.
46. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. oct 2017;15(10):2076-9.
47. Connors JM. Prophylaxis against Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 26 juin 2014;370(26):2515-9.
48. Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JI. Lack of Evidence to Support Thromboprophylaxis in Hospitalized Medical Patients with Cancer. *Am J Med*. janv 2014;127(1):82-86.e1.
49. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 15 mai 2008;111(10):4902-7.
50. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. juin 2019;104(6):1277-87.
51. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, Schmidinger M, Pirker R, Lang IM, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica*. sept 2018;103(9):1549-56.
52. Aronson D, Brenner B. Arterial thrombosis and cancer. *Thromb Res*. avr 2018;164:S23-8.
53. Peris M, Jiménez D, Maestre A, Font C, Tafur AJ, Mazzolai L, et al. Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism. *Eur Respir J*. nov 2016;48(5):1360-8.
54. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2006;24(3):484-90.
55. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. août 2017;70(8):926-38.
56. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost JTH*. mars 2007;5(3):632-4.
57. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Inoue T. Ischaemic stroke with malignancy may often be caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2006;77(12):1336-9.
58. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol*. avr 1990;17(2):147-59.
59. Campia U. Vascular effects of cancer treatments. *Vasc Med*. juin 2020;25(3):226-34.

60. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer Treated With Cisplatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 10 déc 2012;30(35):4416-26.
61. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* juill 1991;9(7):1215-23.
62. Bezeaud A, Drouet L, Leverger G, Griffin JH, Guillin MC. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. *J Pediatr.* mai 1986;108(5 Pt 1):698-701.
63. Buchanan GR, Holtkamp CA. Reduced antithrombin III levels during L-asparaginase therapy. *Med Pediatr Oncol.* 1980;8(1):7-14.
64. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Potevin F, Zittoun R, Samama M. Decrease in protein C in L-asparaginase-treated patients. *Br J Haematol.* avr 1985;59(4):725-7.
65. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol.* févr 2011;152(4):452-9.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 27 août 2011;378(9793):771-84.
67. Nelson HD, Smith MEB, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 16 avr 2013;158(8):604-14.
68. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med Lond Engl.* avr 2015;20(2):153-61.
69. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* avr 2011;11(2):228-36.
70. Mir O, Mouthon L, Alexandre J, Mallion J-M, Deray G, Guillevin L, et al. Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? *J Natl Cancer Inst.* 3 janv 2007;99(1):85-6.
71. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2012;30(28):3499-506.
72. Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2009;27(29):4865-73.
73. Abdel-Qadir H, Ethier J-L, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* févr 2017;53:120-7.
74. Tebbutt NC, Murphy F, Zannino D, Wilson K, Cummins MM, Abdi E, et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2011;22(8):1834-8.
75. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner G-H, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol.* juill 2011;86(7):533-9.
76. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in

Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 10 déc 2015;33(35):4210-8.

77. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2012;23(7):1672-9.
78. Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer*. 15 nov 2016;139(10):2370-80.
79. Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2020;18(1):162-8.
80. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 5 oct 2017;377(14):1345-56.
81. 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*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
82. Miller JFAP, Sadelain M. The Journey from Discoveries in Fundamental Immunology to Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. avr 2015;27(4):439-49.
83. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol*. 2015;6:202.
84. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. *Immunol Rev*. mai 2014;259(1):245-58.
85. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest*. sept 2015;125(9):3356-64.
86. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol*. 2014;5:276.
87. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, Van Ginderachter JA, Raes G. Functional Relationship between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression. *Front Immunol*. 2014;5:489.
88. Chevallier A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2018.
89. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. juin 2011;12(6):492-9.
90. Michael Postow, MD MBA MDHoward (Jack) West, MD. Simplified immune synapse in a naïve (CD4 or) CD8 T cell and for an activated CD8+ T cell [Internet]. Disponible sur: [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F103095&topicKey=ONC%2F99637&search=checkpoint%20inhibitor&rank=2~150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F103095&topicKey=ONC%2F99637&search=checkpoint%20inhibitor&rank=2~150&source=see_link)
91. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
92. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. déc 2015;35 Suppl:S185-98.
93. Ramos-Casals M. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. 2020;21.
94. Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol*. 25 nov 2011;11(12):852-63.
95. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1889-94.
96. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy— Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin N Am*. févr 2017;43(1):65-78.
97. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1

regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 21 déc 2009;206(13):3015-29.

98. Osorio JC, Arbour KC, Le DT, Durham JN, Plodkowski AJ, Halpenny DF, et al. Lesion-Level Response Dynamics to Programmed Cell Death Protein (PD-1) Blockade. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2019;37(36):3546-55.

99. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 déc 2009;15(23):7412-20.

100. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. mars 2017;18(3):e143-52.

101. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2691-7.

102. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 8 févr 2017;8:49.

103. Ceeraz S, Nowak EC, Burns CM, Noelle RJ. Immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):469.

104. Raptopoulou AP, Bertias G, Makrygiannakis D, Verginis P, Kritikos I, Tzardi M, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum*. juill 2010;62(7):1870-80.

105. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 21 nov 2017;5(1):95.

106. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2019;37(30):2730-7.

107. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2015;33(28):3193-8.

108. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Pigozzo J, Maio M, Altomonte M, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med*. 7 mai 2014;12:116.

109. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2015;26(12):2375-91.

110. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):158-68.

111. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of the Literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13(3):150-64.

112. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *The Oncologist*. sept 2019;24(9):1259-69.

113. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol*. juill 2016;28(4):288-94.

114. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* mars 2018;77(3):393-8.
115. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* janv 2017;76(1):43-50.
116. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open.* 2017;3(1):e000412.
117. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med.* 9 juill 2009;361(2):211-2.
118. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis.* oct 2017;76(10):1747-50.
119. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2018;48(3):553-7.
120. Micaily I, Chernoff M. An unknown reaction to pembrolizumab: giant cell arteritis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2017;28(10):2621-2.
121. Calabrese C, Cappelli LC, Kostine M, Kirchner E, Braaten T, Calabrese L. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. *RMD Open.* 2019;5(1):e000906.
122. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of ctla-4. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* mars 2014;66(3):768-9.
123. Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, Donahue H, Todd DJ, Werchniak A, et al. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol.* févr 2015;151(2):195-9.
124. Hunter G, Voll C, Robinson CA. Autoimmune inflammatory myopathy after treatment with ipilimumab. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* juill 2009;36(4):518-20.
125. Yoshioka M, Kambe N, Yamamoto Y, Suehiro K, Matsue H. Case of respiratory discomfort due to myositis after administration of nivolumab. *J Dermatol.* oct 2015;42(10):1008-9.
126. Khoja L, Maurice C, Chappell M, MacMillan L, Al-Habeeb AS, Al-Faraidy N, et al. Eosinophilic Fasciitis and Acute Encephalopathy Toxicity from Pembrolizumab Treatment of a Patient with Metastatic Melanoma. *Cancer Immunol Res.* mars 2016;4(3):175-8.
127. Barbosa NS, Wetter DA, Wieland CN, Shenoy NK, Markovic SN, Thanarajasingam U. Scleroderma Induced by Pembrolizumab: A Case Series. *Mayo Clin Proc.* juill 2017;92(7):1158-63.
128. Manusow JS, Khoja L, Pesin N, Joshua AM, Mandelcorn ED. Retinal vasculitis and ocular vitreous metastasis following complete response to PD-1 inhibition in a patient with metastatic cutaneous melanoma. *J Immunother Cancer.* 2014;2(1):41.
129. Minor DR, Bunker SR, Doyle J. Lymphocytic vasculitis of the uterus in a patient with melanoma receiving ipilimumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2013;31(20):e356.
130. Tison A, Quéré G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos F-X, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* déc 2019;71(12):2100-11.
131. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*

Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juin 2018;36(17):1714-68.

132. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 févr 2018;4(2):173-82.

133. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 sept 2018;103(9):3144-54.

134. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, Oudard S, Postow MA, Hsieh JJ, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol.* juin 2017;176(6):1649-52.

135. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 avr 2003;100(8):4712-7.

136. Chen X, Zhang Z, Hou X, Zhang Y, Zhou T, Liu J, et al. Immune-related pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in lung cancer: a network meta-analysis. *J Immunother Cancer.* août 2020;8(2).

137. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest.* août 2017;152(2):271-81.

138. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 janv 2019;34(1):108-17.

139. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol JASN.* févr 2020;31(2):435-46.

140. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother CII.* août 2009;58(8):1297-306.

141. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol.* déc 2016;17(12):e529-41.

142. Spain L, Walls G, Julve M, O'Meara K, Schmid T, Kalaitzaki E, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 févr 2017;28(2):377-85.

143. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *The Oncologist.* juin 2017;22(6):709-18.

144. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2011;22(4):991-3.

145. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 3 nov 2016;375(18):1749-55.

146. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* déc 2018;19(12):1579-89.

147. Gordon IO, Wade T, Chin K, Dickstein J, Gajewski TF. Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother CII.* août 2009;58(8):1351-3.

148. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, Lawson DH, Ibrahim R, Papadopoulos NE, et al. Neutropenia

- in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody). *J Immunother Hagerstown Md* 1997. avr 2009;32(3):322-4.
149. Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab. *N Engl J Med*. 3 nov 2011;365(18):1747-8.
  150. Pellegrino B, Musolino A, Tiseo M. Anti-PD-1-related cryoglobulinemia during treatment with nivolumab in NSCLC patient. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juin 2017;28(6):1405-6.
  151. Shiuan E, Beckermann KE, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. 2017;5:8.
  152. Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review. *Eur J Haematol*. févr 2019;102(2):157-62.
  153. Nosedà R, Bertoli R, Müller L, Ceschi A. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer*. 2 mai 2019;7(1):117.
  154. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2016;63(11):1490-3.
  155. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. nov 2018;68(6):394-424.
  156. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. janv 2021;71(1):7-33.
  157. 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/edition-2021-du-referentiel-du-college-des-enseignants-de-pneumologie-cep-pour-la-preparation-des-ecn-7eme-edition/>
  158. Akhurst T. Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer. *PET Clin*. janv 2018;13(1):1-10.
  159. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2020;73.
  160. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2020;38(14):1608-32.
  161. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
  162. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
  163. Référence Mélanome cutané [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/oncolor/melanome-cutane>
  164. Item 299 – UE 9 Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mars 2018;145:S165-85.
  165. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Melanoma Staging: AJCC 8<sup>th</sup> Edition. *CA Cancer J Clin*. nov 2017;67(6):472-92.
  166. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2009;27(36):6199-206.
  167. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2013;10(10):588-98.

168. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2020;21(11):1465-77.
169. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 10 mai 2018;378(19):1789-801.
170. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2020;38(6):567-75.
171. Wellbrock C, Hurlstone A. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol.* 1 sept 2010;80(5):561-7.
172. Garbe C, Keim U, Suciú S, Amaral T, Eigentler TK, Gesierich A, et al. Prognosis of Patients With Stage III Melanoma According to American Joint Committee on Cancer Version 8: A Reassessment on the Basis of 3 Independent Stage III Melanoma Cohorts. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2020;38(22):2543-51.
173. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2011;29(10):1239-46.
174. 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.* 10 avr 2019;37(11):867-75.
175. Botti G, Fratangelo F, Cerrone M, Liguori G, Cantile M, Anniciello AM, et al. COX-2 expression positively correlates with PD-L1 expression in human melanoma cells. *J Transl Med.* 23 févr 2017;15(1):46.
176. Zelenay S, van der Veen AG, Böttcher JP, Snelgrove KJ, Rogers N, Acton SE, et al. Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity. *Cell.* sept 2015;162(6):1257-70.
177. Sato R, Imamura K, Sakata S, Ikeda T, Horio Y, Iyama S, et al. Disorder of Coagulation-Fibrinolysis System: An Emerging Toxicity of Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies. *J Clin Med.* 29 mai 2019;8(6):762.
178. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis—At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol.* déc 2016;28(6):561-9.
179. Esmón CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost.* juill 2003;1(7):1343-8.
180. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* janv 2013;13(1):34-45.
181. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood.* 30 juill 2015;126(5):582-8.
182. Poels K, van Leent MMT, Reiche ME, Kusters PJH, Huveneers S, de Winther MPJ, et al. Antibody-Mediated Inhibition of CTLA4 Aggravates Atherosclerotic Plaque Inflammation and Progression in Hyperlipidemic Mice. *Cells.* 29 août 2020;9(9):1987.
183. Inno A, Chiampan A, Lanzoni L, Verzè M, Molon G, Gori S. Immune Checkpoint Inhibitors and Atherosclerotic Vascular Events in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med.* 28 mai 2021;8:652186.
184. Bu D, Tarrío M, Maganto-García E, Stavrakis G, Tajima G, Lederer J, et al. Impairment of the Programmed Cell Death-1 Pathway Increases Atherosclerotic Lesion Development and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mai 2011;31(5):1100-7.
185. Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, Wiendl H, Eckstein H-H, Zernecké A. Programmed Cell

- Death-1 Deficiency Exacerbates T Cell Activation and Atherogenesis despite Expansion of Regulatory T Cells in Atherosclerosis-Prone Mice. Ashour HM, éditeur. PLoS ONE. 1 avr 2014;9(4):e93280.
186. Bar J, Markel G, Gottfried T, Percik R, Leibowitz-Amit R, Berger R, et al. Acute vascular events as a possibly related adverse event of immunotherapy: a single-institute retrospective study. *Eur J Cancer*. oct 2019;120:122-31.
187. Mintjens-Jager EMW, Vos ME, Kats-Ugurlu G, Hospers GAP, Rutgers A, van Meurs M. Severe mesenteric ischemia with multiple organ failure in a patient previously treated with a humanized monoclonal antibody against programmed death receptor-1 (pembrolizumab), a case of pembrolizumab associated catastrophic antiphospholipid syndrome? *SAGE Open Med Case Rep*. janv 2020;8:2050313X2097222.
188. Gupta A, Shah U, Khine H, Vandergriff T, Froehlich T. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. *Melanoma Res*. 2017;27(2):171-3.
189. Gray MJ, Gong J, Hatch MMS, Nguyen V, Hughes CCW, Hutchins JT, et al. Phosphatidylserine-targeting antibodies augment the anti-tumorigenic activity of anti-PD-1 therapy by enhancing immune activation and downregulating pro-oncogenic factors induced by T-cell checkpoint inhibition in murine triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Res BCR*. 11 mai 2016;18(1):50.
190. Akkerman A, Huang W, Wang X, Ramanujam M, Schiffer L, Madaio M, et al. CTLA4Ig Prevents Initiation but not Evolution of Anti-phospholipid Syndrome in NZW/BXSB Mice. *Autoimmunity*. sept 2004;37(6-7):445-51.
191. Takada K, Hamatake M, Kohashi K, Shimamatsu S, Hirai F, Ohmori S, et al. Limb arteriolar vasculitis induced by pembrolizumab plus chemotherapy in a patient with lung cancer. *Int Cancer Conf J*. janv 2021;10(1):83-6.
192. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Thromb Res*. déc 2020;196:444-53.
193. Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K, et al. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs*. 10 déc 2019;
194. Moik F, Chan W-SE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin M-B, et al. Incidence, risk factors and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood*. 16 oct 2020;
195. Sussman TA, Li H, Hobbs B, Funchain P, McCrae KR, Khorana AA. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. *J Immunother Cancer*. janv 2021;9(1):e001719.
196. Boutros C, Scoazec J-Y, Mateus C, Routier E, Roy S, Robert C. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;91:164-6.
197. Nichetti F, Ligorio F, Zattarin E, Signorelli D, Prelaj A, Proto C, et al. Is There an Interplay between Immune Checkpoint Inhibitors, Thromboprophylactic Treatments and Thromboembolic Events? Mechanisms and Impact in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancers*. 25 déc 2019;12(1):67.
198. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 15 déc 2020;142(24):2299-311.
199. Thoreau B, Gouaillier-Vulcain F, Machet L, Mateus C, Robert C, Ferreira-Maldent N, et al. Acute Lower Limb Ischaemia and Diabetes in a Patient Treated with Anti-PD1 Monoclonal Antibody for Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol*. 10 2017;97(3):408-9.
200. Zenati N, Charles J, Templier I, Blaise S. Ischémie digitale avec ulcération pulpaire sous ipilimumab. *Ann Dermatol Vénérologie*. mars 2020;147(3):212-6.
201. O'Connor P, Laury R, Bhadbhade P, Khan Q, Williamson S. Acral vascular syndrome during an immune checkpoint inhibitor. *BMJ Case Rep*. mai 2020;13(5):e233463.
202. Kewan T, Ko T, Flores M, Sallam Y, Haddad A, Daw H. Prognostic impact and risk factors of

cancer-associated thrombosis events in stage-IV cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Haematol*. 17 févr 2021;ejh.13598.

203. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. *Med Oncol*. oct 2018;35(10):132.

204. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 14 janv 2020;41(3):407-77.

205. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 févr 2021;42(5):373-498.

206. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 1 mars 2018;39(9):763-816.

207. The European Stroke Organisation, Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, Christensen H, De Keyser J, et al. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure. *Int J Stroke*. oct 2015;10(SA100):128-35.

208. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 13 oct 2020;4(19):4693-738.

209. Khorsand N, Majeed A, Sarode R, Beyer-Westendorf J, Schulman S, Meijer K, et al. Assessment of effectiveness of major bleeding management: proposed definitions for effective hemostasis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. janv 2016;14(1):211-4.

210. Addinsoft (2021). XLSTAT statistical and data analysis solution. Paris, France. <http://www.xlstat.com>.

211. Deschênes-Simard X, Richard C, Galland L, Blais F, Desilets A, Malo J, et al. Venous thrombotic events in patients treated with immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer: A retrospective multicentric cohort study. *Thromb Res*. sept 2021;205:29-39.

212. Icht O, Darzi N, Shimony S, Jacobi O, Reinhorn D, Landman Y, et al. Venous thromboembolism incidence and risk assessment in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Thromb Haemost*. mai 2021;19(5):1250-8.

213. Bjørnhart B, Hansen KH, Jørgensen TL, Herrstedt J, Schytte T. Incidence, risk factors and clinical outcome of venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibition. *Thromb Update*. août 2021;4:100056.

214. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 5 sept 2013;122(10):1712-23.

215. Sparsa A, Durox H, Doffoel-Hantz V, Munyangango E-M, Bédane C, Cendras J, et al. High prevalence and risk factors of thromboembolism in stage IV melanoma: Prevalence of thromboembolism in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mars 2011;25(3):340-4.

216. Marks MA, Engels EA. Venous Thromboembolism and Cancer Risk among Elderly Adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. mai 2014;23(5):774-83.

217. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*. déc 2012;78(3):253-8.

218. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannegieter SC*, éditeur. *PLoS Med*. 31 juill 2012;9(7):e1001275.

219. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 13 mai 2013;173(9):743.

## 7. ANNEXES

### Annexe 1: Classification TNM et stade du cancer du Poumon (158).

#### CLASSIFICATION TNM 8<sup>EME</sup> EDITION

T - Tumeur	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm</b> OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de moins de 7 cm</b> , OU associée à un <b>(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe</b> , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	
<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).	
N - Adénopathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

**CLASSIFICATION PAR STADE**

<b>Carcinome occulte</b>	Tx NO M0	<b>Stade IIIA</b>	T1,2 N2, M0
<b>Stade 0</b>	Tis NO M0		T3 N1 M0
<b>Stade IA-1</b>	T1a(mi) NO M0		T4 NO,1 M0
	T1a NO M0	<b>Stade IIIB</b>	T1,2 N3 M0
<b>Stade IA-2</b>	T1b NO M0		T3,4 N2 M0
<b>Stade IA-3</b>	T1c NO M0	<b>Stade IIIC</b>	T3,4 N 3 M0
<b>Stade IB</b>	T2a NO M0	<b>Stade IV-A</b>	Tout M1a
<b>Stade IIA</b>	T2b NO M0		Tout M1b
<b>Stade IIB</b>	T1,2 N1 M0	<b>Stade IV-B</b>	Tout M1c
	T3 NO M0		

**Annexe 2 : Classification TNM et stade du cancer du Mélanome (165)**

T	Epaisseur de la tumeur	N	Nombre de ganglions locorégionaux envahis
pTX	Pas de tumeur mise en évidence	NX	Pas d'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux
pT0	Pas de preuve de tumeur primitive	N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
pTis	Mélanome in situ (Clark niveau I) <small>(hyperplasie mélanocytaire atypique, sévère dysplasie mélanocytaire, pas de lésion invasive maligne)</small>	N1	Métastase dans un ganglion ou emboles lymphatiques sans métastase ganglionnaire
pT1	<b>Tumeur &lt;1 mm d'épaisseur</b>	N1a	Atteinte microscopique (pas de détection clinique)
pT1a	tumeur <0,8 mm d'épaisseur sans ulcération	N1b	Métastase macroscopique (cliniquement perceptible)
	tumeur <0,8 mm d'épaisseur avec ulcération	N1c	Nodule satellite ou métastase en transit sans atteinte ganglionnaire
pT1b	ou tumeur de 0,8 mm à 1 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération	N2	Métastase dans 2 ou 3 ganglions ou emboles lymphatiques avec métastases ganglionnaires
pT2	<b>Tumeur de 1 à 2 mm d'épaisseur</b>	N2a	Atteinte uniquement microscopique
pT2a	sans ulcération	N2b	Atteinte macroscopique
pT2b	avec ulcération	N2c	Nodule(s) satellite(s) ou métastase(s) en transit avec seulement 1 ganglion atteint
pT3	<b>Tumeur de 2 à 4 mm d'épaisseur</b>	N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
T3a	sans ulcération	N3a	Atteinte uniquement microscopique
T3b	avec ulcération	N3b	Atteinte macroscopique
pT4	<b>Tumeur de plus de 4 mm d'épaisseur</b>	N3c	Nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
T4a	sans ulcération		
T4b	avec ulcération		

M	Site
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Métastases cutanées, du tissu sous-cutané ou ganglionnaires au-delà de l'aire de drainage
M1b	Métastases pulmonaires
M1c	Toute autre atteinte viscérale autre que le système nerveux central
M1d	Métastases au niveau du système nerveux central

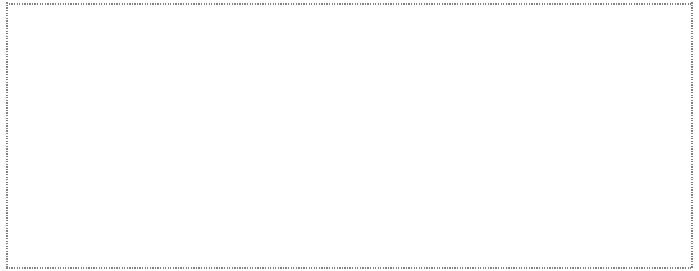
Stades	pT	N	M
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1	N0	M0
Stade IA	pT1a	N0	M0
Stade IB	pT1b	N0	M0
Stade IIA	pT2a	N0	M0
Stade IIB	pT2b	N0	M0
Stade IIC	pT3a	N0	M0
Stade IIIB	pT3b	N0	M0
Stade IIIC	pT4a	N0	M0
Stade IIID	pT4b	N0	M0
Stade III	Tout pT	N1, N2, N3	M0
Stade IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
Stade IIIC	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stade IIID	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
Stade IIIA	pT3b, T4a	N1, N2, N3	M0
Stade IIIB	pT4b	N1, N2	M0
Stade IIIC	pT4b	N3	M0
Stade IIID	pT4b	N3	M0
Stade IV	Tout pT	Tout N	M1

### Annexe 3 : Fichier de recueil standardisé

Numero identifiant patient
Date de naissance
Service
Type ICI
Date du C1J1
Date de Fin
Durée ICI (mois)
Dose
Age C1J1
Sexe
Poids
Taille (m)
IMC
Type de cancer
Mutation
Date de diagnostic
Stade
Maladie métastatique oui=1
Type de métastases
Ligne thérapeutique
Chimiothérapie concomitante à l'ICI
Type de chimio concomitante
Radiothérapie
Date début radiothérapie
Chirurgie carcinologique
Date début chirurgie
Evolution sous traitement ICI
ATCD Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)
ATCD MTEV concomitant ou postérieur à la date du diagnostic du cancer
Type ATCD VTE 0= aucun, 1 = EP; 2=TVP, 3=TVS, 4=TVMS, 5= site inhabituel
Commentaire
MTEV expliquée 0=non, 1=oui
ATCD Maladie thrombo-embolique artérielle (MTEA)
ATCD MTEA concomitant ou postérieur à la date du diagnostic du cancer
Type ATCD artériel : 1 = AOMI ; 2= AVC/AIT; 3= CI ; 4 = AOMI + AVC/AIT ; 5 = AOMI + CI ; 6 = AVC/AIT + CI ; 7 = AOMI + AVC/AIT + CI ; 8 = Autre
Commentaire
HTA
Diabète
Dyslipidémie
Tabac sevré
Tabac actif
Cardiopathie emboligène, ACFA
Autre ATCD notable
Traitement (TTT) antithrombotique avant l'évènement
Anticoagulant avant ICI
Antiagrégant avant ICI
Type de traitement 1=enoxaparine, 2=tinzaparine,3=warfarine, 4=fluidione, 5=apixaban, 6=rivaroxaban, 7=Kardegic, 8=Plavix, 9=Arixtra 10=Double APP
AOD pleine dose
HBPM curative
AVK
Antiagrégant plaquettaire
Posologie TTT antithrombotique
Autre TTT
Echelle OMS et Karnoski
Echelle Standardisé OMS
OMS 0-2
OMS 3-4
PAS D'EVENEMENT THROMBOTIQUE
EVENEMENT THROMBOTIQUE

Date de l'évènement
Délai en mois entre le début du cancer et l'évènement
délai en mois entre début ICI et l'évènement
Impact de l'évènement sur l' ICI: 0=Aucun ; 1 = suspension 2 = arrêt
Clinique: 0= aucune (fortuite) ; 1 = symptomatique
EVENEMENT ARTRIEL
Type ATE
Cause ATE
EVENEMENT VEINEUX
Type VTE
Cause VTE
Statut de la néoplasie au moment de l'évènement : 1 rémission, 2 stabilisé, 3 progression
Contexte de l'évènement thrombotique veineux : 1 après alitement >3 jours, 2 après chirurgie, 3 après sepsie, 4 secondaire à un KT veineux, 5 lié à une compression extrinsèque par la néoplasie, 6 après un voyage de plus de 6h,
Score de Khorana
Date du bilan avant le début de l'ICI
Hb (g/dl)
Leucocyte (G/l)
Plaquette (G/l)
AAN recherché à l'introduction ICI ou au moment d'ELIASI
AAN present
AC ADN Natif
Titre
Recherche biologique APL à l'introduction ICI ou avant l'évènement thrombotique
Recherche APL positive avant évènement thrombotique
Recherche biologique APL au moment de l'évènement thrombotique
ACC
ACL IgG
ACL IgG >40 UI
ACL IgM
ACL IgM >40 UI
Anti-b2GPI IgG
Anti-b2GPI IgG >40 UI
Anti-b2GPI IgM
Anti-b2GPI IgM >40 UI
Controle > 12semaine
Evenement indésirable associée au ICI
D DIMERE µg/l
Bilan de thrombophilie réalisé
Détail du type de thrombophilie
Type de traitement antithrombotique après évènement
0=aucun, 1 aspirine, 2 clopidogrel, 3 enoxaparine, 4 tinzaparine, 5 rivaroxaban, 6 apixaban, 7 Arixtra 8 Ticagrelor
Dose
Date Début TTT antithrombotique
DateFin TTT antithrombotique
Durée TTT (M)
Récidive ATE
Commentaire
Date recidive TEA
Récidive VTE
Commentaire
Date récidive MTEV
Hémorragie majeure selon ISTH
Date
Décès
Cause de decès
Date de dernières nouvelles
Suivi total

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



(206) NOM

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DENIS-LE-SÈVE

PRENOM : Julien

**Titre de Thèse : THROMBOSES ARTÉRIELLES ET VEINEUSES DANS UNE POPULATION TRAITÉE PAR INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE**

---

## RÉSUMÉ

**Contexte** : Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) ont révolutionné la prise en charge des cancers notamment du poumon non à petite cellule (CBPNPC) et du mélanome. Jusqu'à aujourd'hui peu de données étaient disponibles quant au risque et aux mécanismes physiopathologiques d'évènement thrombotiques de cette nouvelle classe thérapeutique.

**Méthodologie** : Les patients inclus ont été traités par ICI au CHU de Nantes, entre janvier 2017 et septembre 2019. Les données analysées concernaient l'âge, le sexe, le type de cancer, l'IMC, les antécédents, les données biologiques et les effets indésirables associés aux systèmes immunitaires.

**Résultats** : Sur 389 patients sous ICI, sur une période de suivi de médian de 16 mois, le nombre d'évènements thrombotiques veineux (ETV) était de 50 (12,9 %) et artériels (ETA) de 14 (3,6 %). La majorité des patients étaient traités pour un mélanome ou un CPBNPC à un stade métastatique. Il n'y avait pas de différence de prévalence ou de survie entre les types de cancer. Plus d'effets indésirables ont été mis en évidence avec l'association nivolumab et ipilimumab qu'avec le nivolumab et le pembrolizumab (60,6% vs 24,0% et 26,0% p<0,01). Cette association ressortait également comme un facteur de risque d'ETV (HR:2,87 [1,24; 6,65]). Les autres facteurs de risques retrouvés étaient la progression cancéreuse sous ICI (HR: 3,60 [1,85; 7,03]) et les antécédents de MTEV (HR: 2,49 [1,15; 5,43]). Le score de Khorana n'était pas prédictif d'ETV.

**Conclusion** : La prévalence des ETV et des ETA est conséquente sous les ICI et semble proche des anti-cancéreux traditionnels. Les mécanismes physiopathologiques sont multiples et complexes avec un lien possible avec une activation aberrante du système immunitaire.

---

## MOTS-CLÉS

**Inhibiteur de point de contrôle immunitaire, carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules, mélanome, thrombose veineuse, thrombose artérielle**