Évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie, en vie réelle, chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé, traités en première ligne par pembrolizumab

Léa Nadjafizadeh

▶ **To cite this version:**

Léa Nadjafizadeh. Évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie, en vie réelle, chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé, traités en première ligne par pembrolizumab. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298342

HAL Id: hal-03298342
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298342

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

ANNEE 2019

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Léa NADJAFIZADEH

Le 20 septembre 2019

Évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie, en vie réelle, chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé, traités en première ligne par pembrolizumab.

Membres du Jury :

Président : Mr le Professeur François CHABOT

Juges : Mr le Professeur Alexis CORTOT (Directeur de thèse)

Mr le Professeur Ari CHAOUAT

Mme le Docteur Angélica TIOTIU

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Daniel MOLÉ – Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN- Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER -Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Daniel -SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER – Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL
3e sous-section ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3e sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4e sous-section : ***(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)***
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2e sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3e sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4e sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH

5e sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2e sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3e sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2e sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2e sous-section : ***(Chirurgie viscérale et digestive)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4e sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
1re sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1re sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie***
Professeure Muriel BRIX

==========
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1re sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2e sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4e sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)***
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)***
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
5e sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY
Monsieur le Professeur François CHABOT,

Professeur de Pneumologie,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

De par votre enseignement, vous nous avez aidée à approfondir nos connaissances dans le domaine de la Pneumologie ainsi qu'à acquérir la persévérance et la rigueur nécessaire à l'exercice quotidien de notre métier.

Nous vous remercions de l'encadrement et de la patience dont vous avez fait preuve.

Merci de nous permettre de poursuivre notre formation au sein de votre équipe.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance, de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR,

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT,

Professeur de Pneumologie,

Vous nous faites l'honneur de juger et de diriger cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de le diriger.

Merci pour votre accueil durant mon semestre en Oncologie Thoracique au sein du CHU de Lille, pour votre disponibilité et pour tout le savoir transmis pendant ces 6 mois.

Cela a été une expérience vraiment très enrichissante et je vous en remercie.

J'espère être à la hauteur de votre confiance.

Soyez assuré de notre reconnaissance, de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Ari CHAOUAT,

Professeur de Pneumologie,

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Merci pour votre investissement au cours de ces années d'internat, pour les connaissances que vous transmettez, pour votre patience et votre disponibilité.

Soyez assuré de notre reconnaissance, de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Angélica Tiotiu,

Praticien hospitalier en Pneumologie,

Merci d’avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour ton enseignement et ton investissement en oncologie, ta disponibilité et ta bonne humeur.

Tu trouveras ici tout mon respect et ma reconnaissance.

A TOUS LES MEDECINS ET TOUTES LES EQUIPES SOIGNANTES QUI ONT PARTICIPE A MA FORMATION

A toute l'équipe du département de Pneumologie du CHRU de Nancy :

Au Docteur Gomez, merci pour le partages de vos connaissances et la passion que vous mettez dans votre enseignement, les visites du BPC4 furent très enrichissantes ! Merci pour votre bonne humeur et votre humour contagieux.

Au Dr Anne Guillaumot, merci pour ce que vous m'avez enseigné, et pour votre encadrement plein de bienveillance.

Merci aux Dr Julie Perrin et Dimitri Huet, mes premiers chefs de clinique, qui m'ont aidé au plongeon dans le grand bain du CHU ! A Julien et Laure-Aléa : merci pour votre dynamisme au sein du DP !
A Arnaud : merci pour ton investissement et ton optimisme en oncologie !
A tous les autres médecins du département de Pneumologie de Nancy qui m'ont entourées : Aux Dr Morgane Faure, Ahmed Boubaya, Margot Drevait, Pierre Vaillant, Yves Billon, Olivier Menard et Ayman Kheir.

Un très grand merci aux équipes paramédicales (infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, secrétaires) du département de pneumologie. Pensée toute particulière à Quentin et Lorène, avec qui le rire est toujours au rendez-vous, et tous les infirmiers du BPC4 qui ont assisté à mes débuts, à Delphine, Salma et Elodie, sans qui le sommeil n'aurait pas la même saveur, à toute l'équipe d'USIR, à Laurence, Marie-Christine et Pascale pour les lectures de cartes matinales dans le bureau des kinés, aux infirmières et aides-soignants de l'HDJ onco et respi (vite le patient a 10 minutes de dispo entre deux examens…), à Véronique pour ton accueil si enjoué des patients, et bien d'autres encore.

A toute l'équipe de pneumologie du CH de Bar-le-Duc : merci pour cet accueil, pour votre joie de vivre et l'ambiance de travail ! Je n'oublierai pas ces 6 mois !

A Assaad Nakad, merci pour tout ce que tu m'as appris, tu as été le premier à me faire découvrir et m'enseigner la pneumologie. Ta passion pour la médecine et ta compassion pour les patients sont un exemple pour moi. Merci pour ces 6 mois ! Au Dr Philippe Tagu, merci pour les visites passionnées du vendredi et pour toutes les anecdotes sur les maladies pulmonaires passées ou à venir !

A toute l'équipe de pneumologie de l'hôpital Robert Schuman : Aux Dr Fabienne Arboit, Benoit Godbert, Julie Perrin, Pascale Martin, Stéphane Raymond et Pierre Cervantes un grand merci pour votre accueil et votre disponibilité. Merci pour votre confiance ! J'ai beaucoup appris auprès de vous et faire partie de votre équipe pendant 6 mois a été un réel plaisir.

Merci à toute l'équipe infirmière et aide soignantes, nos pauses goûters me manqueront !

Merci à toute l'équipe de radiothérapie de l'hôpital Émile Durkheim à Épinal, en particulier les manips : Lolo, Karen, Fabien, Sandrine et tous les autres…

Merci également à toute l'équipe médicale et para médicale du service d'oncologie d'Épinal, en particulier au Dr Ruck et au Dr Dietemann !

Un grand merci à toute l'équipe de l'hôpital de Calmette à Lille, notamment le Professeur Scherpereel, le Professeur Cortot, à Marie-Capucine, Xavier, Camille (merci pour ton aide précieuse), David et Simon qui m'ont accueillie comme l'une des leurs !
Clément, merci encore pour tout, et j'ai bien retenu la leçon, iono U et Pet scanner pour tout le monde !
Merci à Éric pour ton investissement, merci à Christophe pour tes données et échanges enrichissant sur la diététique des patients. Merci à toute l'équipe infirmière qui m'a fait découvrir et aimer le Nord (dédicace à MPP, Stéph, Ludo et Antho).

A MA FAMILLE,

A toi maman, que je ne saurai jamais assez remercier pour tout l'amour et pour tout le soutien apporté chaque jour ! Merci de croire en moi et de savoir trouver les mots justes dans les moindres moments de doute. Tu es mon modèle, à la fois mère, femme indépendante et accomplie, tout ton parcours est pour moi un exemple et j'espère un jour pouvoir en être digne.

A toi papa, merci pour ton soutien indéfectible et ta façon de voir toujours la vie du côté positif. Merci de me donner du courage chaque jour. Merci pour ton investissement dans ma vie quotidienne, je sais que je peux toujours compter sur toi !

A toi ma sœur, sans qui je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui. Tu es mon rayon de soleil, mon être complémentaire et je te remercie d'être toujours là pour moi.
Ne laisse personne te changer, tu es une personne comme il en existe peu sur terre.

A toi mon frère, qui me ressemble tellement ! Merci de ton soutien et ton amour au quotidien, merci pour ton partage avec moi de l'amour de la nourriture (cf la dernière cannette de coca dans le frigo) et de ton rôle de petit (grand) frère incarné à la perfection (parce que pour moi tu resteras toujours mon petit frère adoré).

A Pierre, merci de ta présence chaque jour, merci pour ton amour, merci de me donner la force et le courage ! Quel bonheur de vivre avec toi au quotidien, notre complémentarité ne fait plus aucun doute ! Je sais que de belles aventures nous attendent encore et j'ai hâte de m'y engager avec toi !

A toute ma famille, en Iran ou dispersée dans le monde, la distance est une faiblesse mais également une force qui rend nos retrouvailles encore plus intenses et qui font de moi ce que je suis. Merci pour tout !
A mon grand-père qui aurait aimé être présent à ma soutenance de thèse et que j'aurai tant aimé compter parmi nous, de là-haut tu seras aux premières loges.

A MA FAMILLE PAR PROCURATION :

A Corey, merci pour ta présence, ton soutien et ta joie de vivre ! De nos débuts à réviser tous les trois jusqu'à l'aboutissement de ces années de travail, je t'ai toujours considéré comme un membre de ma famille et maintenant que c'est officiel je ne pouvais demander mieux !

A Corinne, Jean-François et Jeanne qui m'ont accueillie dans leur famille, merci pour amour, votre soutien et votre gentillesse !

A tous les Iraniens de Nancy et de Metz : Gila, Reza, Sarah, Chervin, Maryam, Sharock, Amir, Omid, Azadée, Rosita, Farid, Fleuria, Gloria, Néda, Afshin, Tara, Sam, Shiva, Amir, Niki, Sophie, Madjid, Roya, Baback, Lucas, Ozra, Stéphane, Clara. Merci pour tout, vous avez été et resterez ma deuxième famille !

A MES AMIS,

A celles qui sont présentes depuis de début : Marie, Candice et Eugénie, tant d'années d'amitié profonde et inébranlable, merci pour tout les zouzes !! De la P1, nos premières et multiples vacances à Cannes, nos péripéties, nos soirées, nos débriefs lendemain de soirée, l'EVFJ de Marie et bien d'autres … SATC pour toujours !

A mes amis et premiers cointernes de Bar-le-Duc : Charlotte, quelle belle rencontre et quel premier semestre inoubliable, merci pour ces beaux moments ! A Alexandre, mon partenaire de dancefloor, en souvenir de nos soirées (et celles à venir) merci pour ta joie de vivre !!
A Alexis, en souvenir de nos petits déj et de la confiture myrtille sauvage, à Léonard, à Léopold, à Gaelle, à Anne-Sophie et à Anne-Catherine.

A Paillette, merci d'avoir égayé mon semestre au BPC4 ! Tu restes une de mes plus belles rencontres de l'internat, j'espère que notre amitié durera encore longtemps !

A mes amis et cointernes de pneumologie : A Popo (pouuuline), à nos moments de complicité, à nos cours de DES, à nos soirées ! Même si nos chemins se séparent je sais qu'on se reverra !
A Mathilde, Pierre, Julia et Said, sans qui notre promotion ne serait pas la meilleure et la plus fun!
A Carole, merci pour ce super semestre avec toi ! Je vais essayer de trouver quelqu'un d'autre pour partager mes pauses goûter ! Bon courage pour la suite et j'espère qu'on se reverra très vite !
A Simon, Brindou, Laura, Arnaud et Romain, hâte de commencer cette nouvelle aventure avec vous !
Aux anciens partis vers d'autres contrées : MK, merci de ton soutien permanent aux « filles du BPC4 » et de tes appels à 11h pour aller manger, à Vincent Brie et sa bonne humeur, à Floriane et à sa thèse (maintenant tu peux en rire), à Hélène.
Aux plus jeunes mais tout aussi dynamiques, Benjamin, Amaury (Emric), Nicolas, Gautier, Laura (partenaire de dancefloor), Pierre (merci pour tes imitations) Luc (casse la démarche), Brian, Héléna, Camille, Sarah et Jean.
A Haim, Théry, Sally, Guillaume, Raphael et Jérôme.

A mes amis et cointernes d'inter CHU à Lille, ce fut un déchirement de vous quitter !
Merci pour votre bonne humeur et votre accueil comme si j'avais toujours été une des vôtres, je n'oublierai jamais ce semestre avec vous ! A Awa ma petite sœur d'adoption, à Sophie et ta gaité permanente, à Marine pour toutes les chansons que tu nous mettais dans la tête de bon matin, à Raphael et ton excentricité qu'on adore, à PYC et tes chemises bien repassées, à Charles et ses protéines (mon fils d'adoption pendant 6 mois) , à Stéphane et nos délires « pas faux » , à Silvia.
Au plaisir de vous revoir très bientôt !! « Dans le nord tu pleures deux fois : la première en arrivant et la deuxième parce que tu ne veux plus repartir ».

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et

je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **8**

SERMENT **16**

TABLE DES MATIERES **17**

LISTE DES ABREVIATIONS **19**

PARTIE I **21**

1.GENERALITES SUR LE CANCER BRONCHIQUE **21**

1.1. ÉPIDEMIOLOGIE 21
1.1.1. Données générales *21*
1.1.2. Cancer du poumon en France *21*
1.1.3. Cancer du poumon au niveau mondial *22*
1.2. FACTEURS DE RISQUE 24
1.3. HISTOLOGIE 24

2.IMMUNITE ANTI-TUMORALE ET CHECKPOINTS IMMUNOLOGIQUES **26**

2.1. IMMUNOSURVEILLANCE 26
2.2. IMMUNOECHAPPEMENT DES CANCERS 29
2.3. INHIBITEURS DE CHECKPOINTS 31
2.3.1. Récepteur CTLA-4 ..... *32*
2.3.2. Récépteur PD1 ..... *32*

3.TRAITEMENT DU CBNPC DE STADE IIIB/IV **33**

4.IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CBNPC DE STADE AVANCE **35**

4.1. LES ANTI PD1 35
4.1.1. Nivolumab *35*
4.1.2. Pembrolizumab *35*
4.2. LES ANTI PD-L1 37

5.FACTEURS PREDICITFS DE REPONSE A L'IMMUNOTHERAPIE **39**

5.1. FACTEURS TUMORAUX 39
5.1.1. PD-L1 ..... *39*
5.1.2. Infiltration lymphocytaire tumorale (TIL) *39*
5.2. FACTEURS CLINIQUES 39
5.2.1. Age et Performance Status *39*
5.2.2. Statut tabagique *40*
5.2.3. Localisation métastatique *41*
5.3. FACTEURS MOLECULAIRES 41
5.3.1. Statut mutationnel *41*
5.3.2. Charge mutationnelle tumorale *42*
5.4. FACTEURS MODIFIANT L'ETAT DU SYSTEME IMMUNITAIRE 42
5.4.1. Radiothérapie *42*
5.4.2. Antibiothérapie *43*
5.4.3. Dénutrition *43*
5.5. FACTEURS BIOLOGIQUES 44

PARTIE II : ARTICLE **45**

1.INTRODUCTION **45**

2.MATERIEL ET METHODE **46**

2.1.CRITERES D'INCLUSION 46

2.2.RECUEIL DES DONNEES 47
2.3.TRAITEMENT 47
2.4.ÉVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE 48
2.5.ÉTHIQUE 48
2.6.ANALYSES STATISTIQUES 48

3.RESULTATS **49**

3.1.EFFICACITE DU PEMBROLIZUMAB 51
3.1.1.Survie globale *51*
3.1.2.Survie sans progression *51*
3.2.EFFETS INDESIRABLES 53
3.3.FACTEURS PREDICTIFS DE L'EFFICACITE DU PEMBROLIZUMAB 54
3.4.PRISE EN CHARGE APRES PROGRESSION 56

4.DISCUSSION **57**

5.CONCLUSION **65**

BIBLIOGRAPHIE **66**

ANNEXES **73**

LISTE DES ABREVIATIONS

ALK : Anaplasic Lymphoma Kinase

AMM : autorisation de mise sur le marché

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

CHU : centre hospitalier universitaire

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CT : chimiothérapie

CTLA-4 : Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4

dNLR : derived Neutrophils Lymphocytes Ratio

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EILI : effet indésirable lié à l'immunothérapie

IC : intervalle de confiance

INCA : Institut National du Cancer

INRS : Institut National de Recherche et Sécurité

HR : hasard ratio

KEAP 1 : Kelch-like ECH-associated protein 1

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog

LDH : lactate dehydrogenase

LIPI : Lung Immune Prognostic Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : paquets-année

PD-L1 : programmed death-ligand 1

PS : performance status

RECIST 1.1 : Response Criteria In Solid Tumors 1.1

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

STK11 : Serine Threonine Kinase 11

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positons

TIL : tumour-infiltrating lymphocytes

TPS : tumor proportion score

TR : taux de réponse

PARTIE I

1. Généralités sur le cancer bronchique

1.1.Épidémiologie

1.1.1. Données générales

Selon l'Inca, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer, diagnostiqués en France métropolitaine en 2018, est de 382 000 (204 600 hommes et 177 400 femmes).

Le nombre de décès par cancer en 2018 est estimé à 157 400 : 89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme (contre 84 041 hommes et 66 000 femmes en 2017).

Chez l'homme, les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum sont les plus fréquents en termes de nouveaux cas. Le cancer du poumon occupe toujours le premier rang du nombre de décès, devant les cancers du côlon-rectum et de la prostate.

Chez la femme, les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon restent les plus fréquents. Le cancer du sein est en tête pour le nombre de décès par cancer, mais il est suivi de près par le cancer du poumon, devant le cancer du côlon-rectum. (1)

1.1.2. Cancer du poumon en France

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaires était estimé à 46 363 nouveaux cas dont 31 231 hommes et 15 132 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 67 ans chez l'homme, 65 ans chez la femme. Le cancer du poumon occupe le deuxième rang chez l'homme et le troisième rang chez la femme en termes d'incidence des cancers. (2)

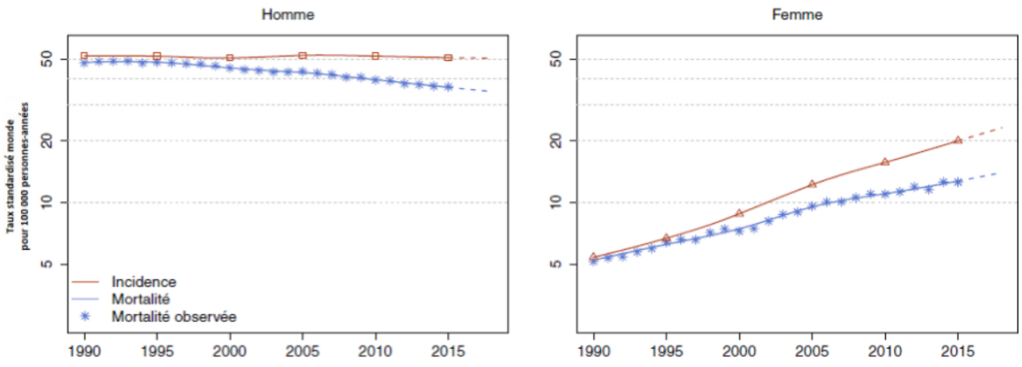


Figure 1 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon en France entre 1990 et 2018 *(Source : INCa)*

Chez l'homme, le taux d'incidence reste relativement stable depuis les années 80, avec des valeurs estimées entre 1990 et 2018 de -0,3 % par an en moyenne, tandis que chez la femme, cette dernière est en constante augmentation avec une estimation de de +5,3 % par an. En termes de mortalité, avec 33 117 décès relevés en 2018 (22 761 hommes et 10 356 femmes) le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France chez l'homme, et la seconde chez la femme après le cancer du sein (11883 décès). L'âge médian au moment du décès est de 69 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme.

Le taux de mortalité entre 1990 et 2018 a diminué de 1,2 % par an en moyenne chez l'homme et a augmenté de 3.5 % par an en moyenne chez la femme (augmentation constante de l'incidence et de la mortalité dans la population féminine liée notamment à l'augmentation de la consommation tabagique).

La survie globale (standardisée sur l'âge), tous stades confondus, à 5 ans est de 17 % (16 % chez l'homme, 20 % chez la femme) et est estimée à 10 ans de 10 % (9 % chez l'homme, 13 % chez la femme) (2). Au moment du diagnostic, 56% des tumeurs sont métastatiques (stade IV TNM 7ème édition) et 22% sont localement avancées (stade IIIb TNM 7ème édition), ce qui les rend inaccessibles à une prise en charge chirurgicale. La survie à 5 ans n'est que de 6% dans les stades métastatiques (3). La survie globale, au stade avancé ou métastatique, est de 10 à 12 mois, ce qui en fait un des pronostics des cancers parmi les plus défavorables.

1.1.3. Cancer du poumon au niveau mondial

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2012, 1,8 millions de nouveaux cas diagnostiqués entrainaient la mort de 1,6 millions de personnes. Cinquante-huit pourcent des nouveaux patients sont dans des pays en voie de développement, avec des incidences particulièrement élevées en Europe de l'Est (53.5 pour 100 000 personnes-années), et dans l'Est de l'Asie (50.4 pour 100 000 personnes-années).

Dans le monde, le cancer du poumon affiche l'incidence la plus élevée après le cancer de la peau de type non-mélanome et constitue la première cause de décès par cancer (GLOBOCAN, 2018).

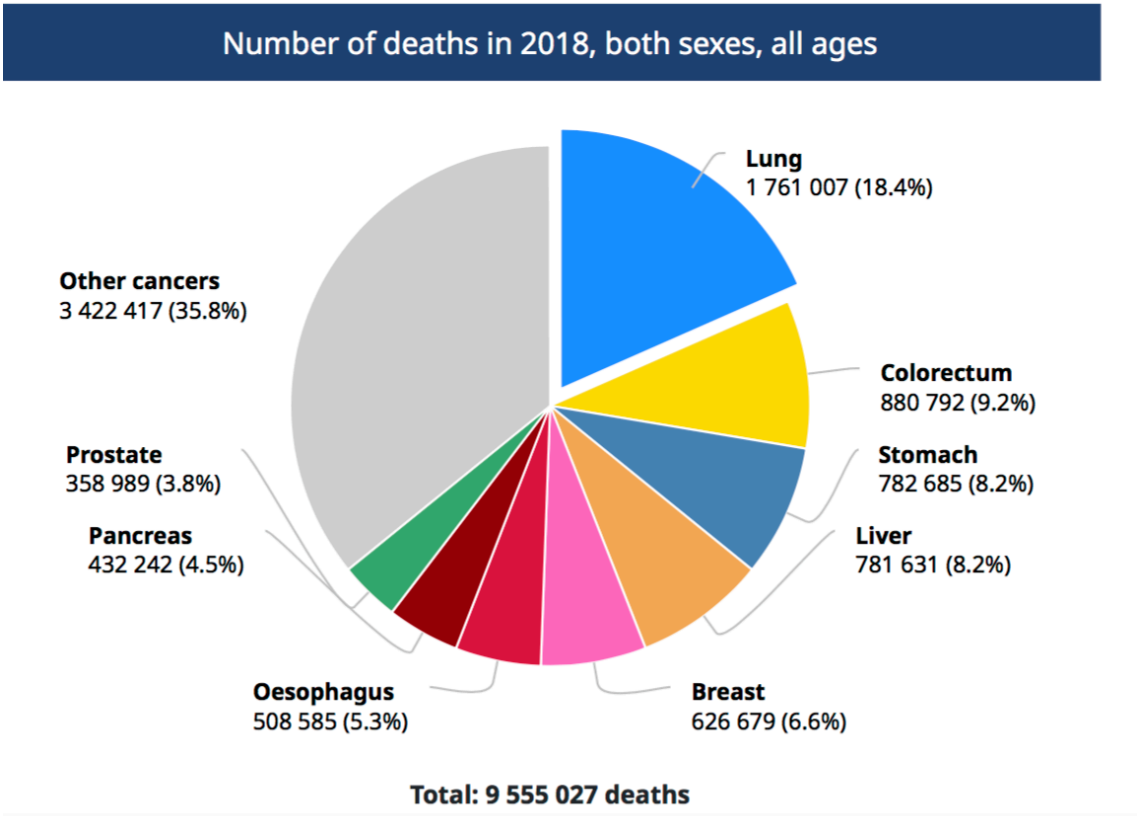


Figure 2 : Mortalité du cancer du poumon dans le monde (GLOBOCAN 2018)

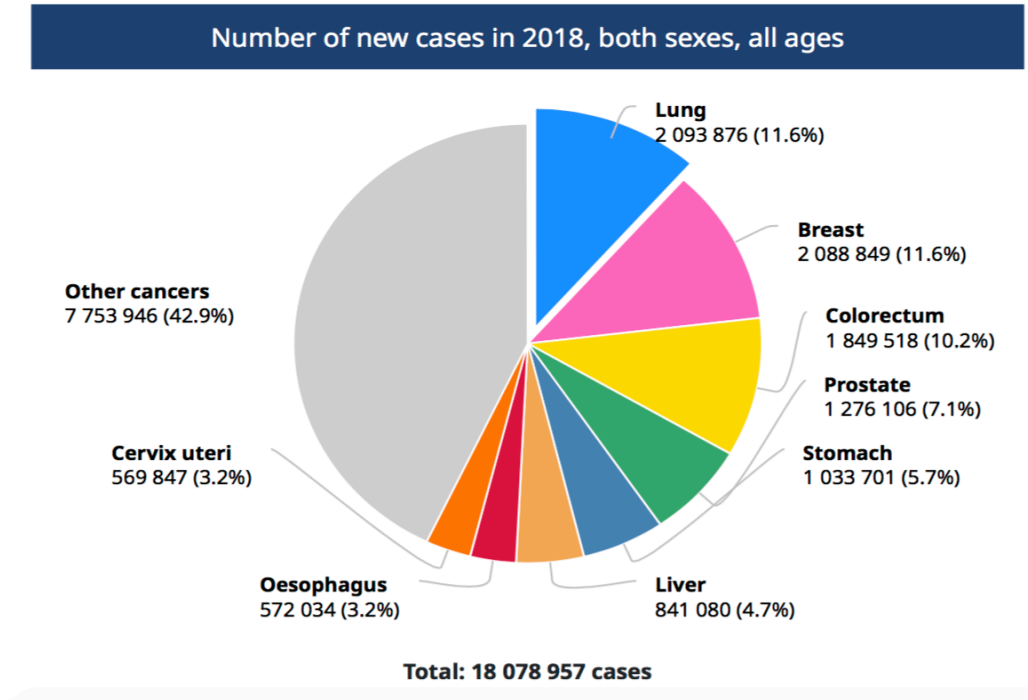


Figure 2 bis : Incidence du cancer du poumon dans le monde (GLOBOCAN 2018)

D’après la Société Américaine du cancer (American Cancer Society) en 2017, environ 14% des nouveaux cancers sont des cancers du poumon (4).

1.2.Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque à l'origine des cancers broncho pulmonaires sont l'exposition au tabac, à l'amiante, aux métaux lourds, aux radiations ionisantes et aux polluants atmosphériques (5).

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer bronchique. La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont toutes deux impliquées dans l'augmentation du risque (6). Le tabagisme actif est responsable d’environ 80% des cancers bronchiques. Chez le fumeur le risque relatif de développer un cancer pulmonaire est de 23,9 par rapport à un non-fumeur. Le tabagisme passif serait également responsable de 6% des cancers bronchiques (7,8) avec une relation dose-effet, la durée d’exposition ayant un impact encore plus important que la quantité consommée par jour (9).

En termes d’exposition professionnelle, l’Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) estime que 4 à 8,5% des cas de cancers en France seraient d'origine professionnelle. Pour le cancer du poumon, ce chiffre s'élèverait à 15%. Mais si une exposition professionnelle est associée au tabagisme, le risque est multiplié de 20 à 50.

L’amiante reste la principale cause de cancers professionnels. Environ 12 % des cancers du poumon des hommes de plus de 55 ans et 7 % de ceux de 35 à 55 ans peuvent être imputés à une exposition à l’amiante au cours de leur vie professionnelle.

Il existe également des carcinogènes environnementaux à l’origine de pollution intérieure, aux premiers rangs desquels le radon, en Europe (10).

1.3.Histologie

La classification des cancers pulmonaires est établie selon la classification internationale de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2015. Les cancers broncho-pulmonaires sont divisés en 2 grandes catégories : les cancers à petites cellules et ceux non à petites cellules. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent environ 80% des cancers bronchiques. Les CBNPC sont composés de différents sous-types de cancer, classés selon des critères anatomo-pathologiques (11) :

1. les adénocarcinomes : 45% des cas (en augmentation).

Ils sont localisés préférentiellement en périphérie du poumon et sont aujourd'hui mieux caractérisés par les immunomarquages, permettant de distinguer une tumeur broncho-pulmonaire primitive d'une métastase pulmonaire d'un adénocarcinome extrathoracique. Typiquement, un adénocarcinome d'origine pulmonaire est CK7+, CK20- et TTF1 +. Ces dix dernières années, de nombreuses altérations biomoléculaires expliquant la cancérogenèse ont été mises en évidence. Cependant, seules certaines altérations biomoléculaires sont éligibles à une thérapie ciblée dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires. Environ la moitié des adénocarcinomes présentent des anomalies moléculaires (12).

Les principales altérations moléculaires observées dans les adénocarcinomes bronchiques sont les suivantes :

- La mutation activatrice de gènes des récepteurs de facteurs de croissance (EGFR, HER2) et des voies de signalisation KRAS/BRAF/MEK et PI3KCA/AKT/mTOR
- La translocation des gènes ALK, ROS1, et RET.
- L'amplification de gènes ou la surexpression de protéines membranaires (MET)

La mutation de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) est présente chez environ 10% des adénocarcinomes et la translocation de l'anaplastic lymphoma kinase (ALK) chez moins de 5%. La principale mutation retrouvée est celle de KRAS chez environ 27% des patients.

Il existe une association entre le statut tabagique et la présence de ces altérations moléculaires qui sont majoritairement observées chez les non-fumeurs, à l'exception notable de la mutation KRAS (Figure 3).

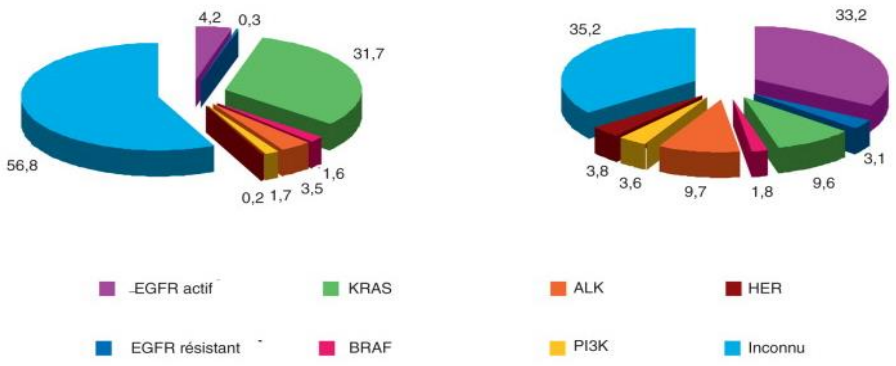


Figure 3 : Répartition en pourcentages des anomalies moléculaires dans le cancer du poumon en France, à gauche chez les fumeurs, à droite chez les non-fumeurs (13)

2. les carcinomes épidermoïdes qui représentent 30-35% des cas.

Les carcinomes épidermoïdes sont également porteurs d'altérations moléculaires telles que les amplifications de FGFR1 (20,6%) ou les mutations de PI3KCA, DDR2, (14). Néanmoins, il n'a pas été démontré de bénéfice lié aux thérapies ciblées dirigées contre ces altérations, probablement en raison de la présence de plusieurs altérations moléculaires concomitantes et donc de l'absence d'addiction oncogénique, c'est-à-dire de dépendance à une unique altération moléculaire.

3. les carcinomes à grandes cellules dans 5-10% des cas (sans différenciation malpighienne ou glandulaire nette).

Les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules constituent la famille des cancers non épidermoïdes. D'après les dernières recommandations de l'ESMO 2018, il convient de rechercher au minimum les mutations EGFR et BRAF V600E, les réarrangements ALK et ROS1, pour tous les stades avancés d'adénocarcinome et pour les stades avancés de carcinomes épidermoïdes de patients non-fumeurs. Il est également recommandé d'évaluer l'expression de PDL-1 dans tous les CBNPC (15). En France, ces analyses sont réalisées de manière systématique ainsi que la recherche des mutations KRAS, HER2 et cMET exon 14 dans les adénocarcinomes.

Le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) tend à augmenter le nombre de biomarqueurs analysés.

2. IMMUNITE ANTI-TUMORALE ET CHECKPOINTS IMMUNOLOGIQUES

2.1.Immunosurveillance

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défenses capables de protéger l'organisme et lui permettre de maintenir son intégrité (16).

C'est au cours des années 1950 que le concept d'immunosurveillance est décrit par deux médecins : Burnet et Thomas. L'immunosurveillance est décrite comme l'action du système immunitaire contrôlant en permanence les différentes cellules de l'organisme afin de détecter et d'éliminer les cellules anormales en voie de cancérisation. Cette surveillance se fait

notamment grâce à la reconnaissance des antigènes tumoraux (17). Les altérations génétiques et épigénétiques des cancers fournissent un ensemble divers d'antigènes que le système immunitaire peut utiliser pour reconnaître les cellules tumorales comme anormales et instaurer une réponse immunitaire anti-tumorale. Le développement d'une réponse immunitaire se traduit par l'activation de 2 systèmes de défense qui assurent le mécanisme de l'immunosurveillance : une réponse innée ou naturelle qui constitue la première ligne de défense de l'organisme médiée par les polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques et une réponse spécifique ou adaptative impliquant des réponses humorales (lymphocytes B) et des réponses à médiation cellulaire (lymphocytes T cytotoxiques CD8+ ou auxiliaires CD4+) (18). La réponse cellulaire est décrite comme la voie majeure de l'immunité anti-tumorale (19).

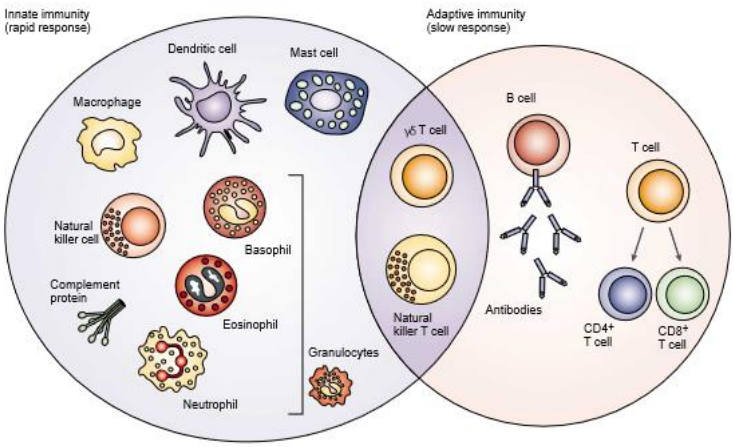


Figure 4 : Les cellules de l'immunité réponse innée et adaptative (20)

A la fin du XIXe siècle, William Coley, chirurgien du Memorial Hospital de New York, fut l'un des premiers a évoquer le concept d'immunité anti tumorale, en constatant des régressions de tumeur chez des malades qui développaient parallèlement un épisode infectieux. Il a alors utilisé des dérivés bactériens de streptocoque (toxines de Coley) pour traiter certains patients atteints de sarcomes. L'hypothèse était d'utiliser des composés capables d'induire une réponse inflammatoire (des agents infectieux par exemple) qui exercerait elle-même secondairement un effet anti-tumoral (21). Au XXIe siècle, selon cette même hypothèse, Georges Mathé a étudié la BCG-thérapie selon différentes voies d'administration et pour diverses pathologies (hémopathies principalement mais aussi

certaines tumeurs solides) (22). Cette thérapie est actuellement encore utilisée grâce à des injections intravésicales de BCG en adjuvant pour les tumeurs non-infiltrantes de vessie (23).

L'immunité joue donc un rôle important dans la cancérogénèse, expliquant l'émergence de certains cancers dans le cas de déficit immunitaires. Un premier exemple peut s'illustrer par la fréquence plus importante de cancers durant la période néonatale ainsi que chez les sujets âgés, deux périodes de la vie au cours desquelles le système immunitaire serait moins efficace.

De même, les cancers sont plus fréquents chez les sujets immunodéprimés, notamment les patients atteints du VIH ou sous traitement immunosuppresseurs, par diminution de l'infiltration lymphocytaire tumorale.

Dans les années 2000, les expériences menées chez la souris par Schreiber, ont permis de mieux comprendre, le rôle essentiel du système immunitaire dans le cancer : les souris mutées immunodéficientes développaient plus rapidement et plus fréquemment des tumeurs que les souris non mutées immunocompétentes, après injection d'un agent carcinogène (24). Ces travaux ont permis la mise en avant de l'immunité antitumorale et favoriser cette activité antitumorale est ainsi devenu un nouvel axe de développement thérapeutique. Les immunothérapies de première génération ont reposé sur l'utilisation de cytokines telles que l'interféron (IFN) et l'interleukine 2 (IL2), permettant l'activation des lymphocytes et la lyse des cellules tumorales. L'interleukine 2 a été approuvée pour le traitement du mélanome et du cancer du rein métastatiques (25).

Cependant, les résultats de ces premiers traitements sont restés très modestes. D'autres stratégies d'immunothérapie se sont développées, comme l'utilisation d'anticorps monoclonaux thérapeutiques dirigés contre la cellule tumorale ou la vaccination préventive antitumorale illustrée dans le cas du cancer du col et du papillomavirus.

La révolution majeure dans le domaine de l'immunothérapie, a été la découverte des mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance, grâce à la présence de points de contrôle du système immunitaire. Ces mécanismes ont été décrit par deux chercheurs américain et japonais en immunologie, James Allison et Tasuku Honjo, et leur laborieux travail leur a valu le prix Nobel de médecine 2018.

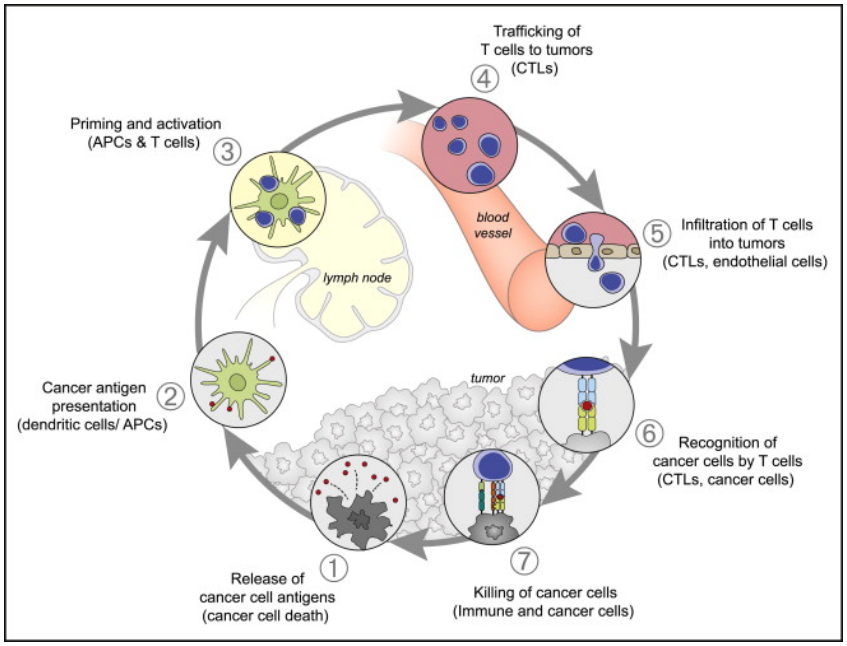


Figure 5 : Le cycle de l'immunité anticancéreuse, d'après *Chen DS et al* (26)

2.2.Immunoéchappement des cancers

Tout cancer est la conséquence d'une défaillance du système immunitaire qui n'a pas pu empêcher les cellules cancéreuses de proliférer et se développer. On parle ainsi d'« échappement » à la réponse immunitaire anti-tumorale. La découverte d'un échappement des cellules tumorales à la surveillance immunitaire a été intégrée à la théorie de l'«immuno-editing » ou « **théorie des trois E** » qui résume l'histoire naturelle d'un cancer.

- **Élimination** : c'est la première phase, au cours de laquelle les réponses immunitaires innées et adaptatives travaillent ensemble pour détruire les tumeurs bien avant qu'elles ne deviennent cliniquement apparentes.

- **Équilibre** : Si la réponse est efficace, le cancer peut être éliminé. Si, toutefois, ce n'est pas le cas, les cellules tumorales peuvent entrer dans une phase d'équilibre avec les effecteurs de l'immunité adaptative. Lors de cette phase, l'immunogénicité des tumeurs se modifie avec l'émergence de clones faiblement immunogéniques qui vont alors échapper au système immunitaire : c'est l'immunosélection (27). Le système immunitaire parvient encore à bloquer la croissance tumorale, il n'y a pas encore de symptômes cliniques.

- **Échappement** : Cette phase va permettre la survie de cellules tumorales et même leur croissance sans limitation par le système immunitaire. Les cellules cancéreuses continuent à se multiplier, la tumeur devient cliniquement apparente. On parle donc d'échappement à la

réponse immunitaire. Ce phénomène peut être dû à un déficit du système immunitaire, ou au développement de différents mécanismes d'échappement par les cellules tumorales (27).

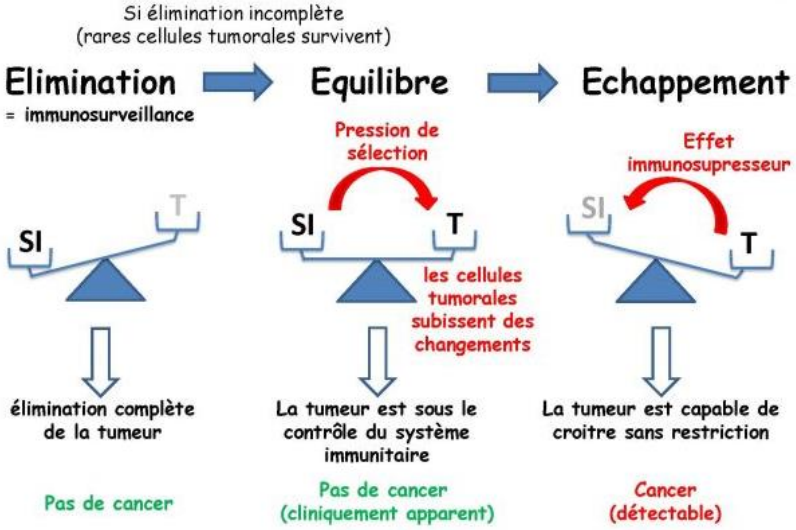


Figure 6 : réponse immunitaire anti-tumorale : la règle des 3E (28)

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont mis en évidence différents mécanismes moléculaires permettant à la tumeur d'échapper ou d'interférer avec la réponse immunitaire antitumorale. C'est leur découverte qui a permis les progrès spectaculaires de l'immunothérapie. Ces mécanismes d'échappement peuvent être classés en plusieurs catégories, selon qu'ils soient inhérents aux cellules cancéreuses, au micro-environnement tumoral ou aux effecteurs du système immunitaire.

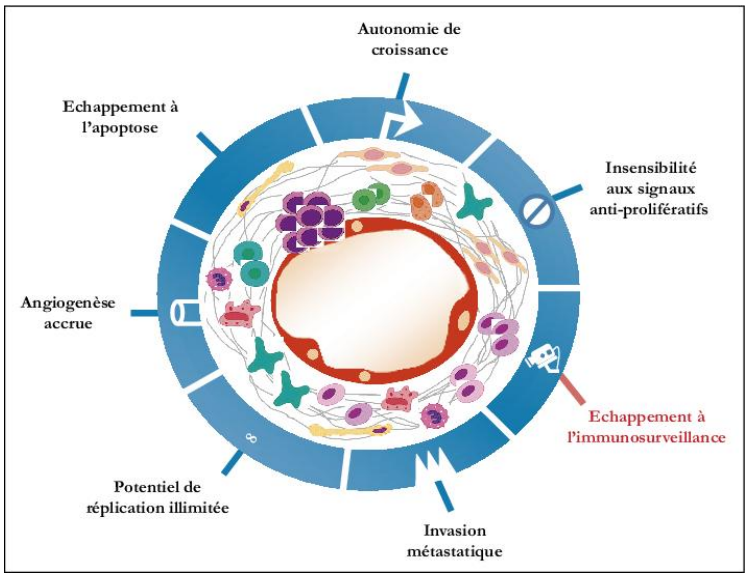


Figure 7 : d'après *Hanahan D et al*, 2011.

Un des mécanismes, récemment mis en évidence, permettant l'échappement des cellules tumorales à l'immunosurveillance est la présence de points de contrôle du système immunitaire (ou immune checkpoints).

2.3.Inhibiteurs de checkpoints

Ces points de contrôle du système immunitaire (checkpoints), sont des complexes de récepteurs/ligands, et interviennent dans la régulation du système immunitaire, notamment de l'activation lymphocytaire. Lors de la reconnaissance antigénique, l'antigène tumoral est capturé par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) et présenté via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) au lymphocyte T qui le reconnait grâce à son récepteur TCR. Cependant, la reconnaissance spécifique par le TCR de l'antigène tumoral présenté par la CPA n'est pas suffisante pour activer le lymphocyte T et produire des interleukines. Cette activation requiert au moins un autre signal : il s'agit d'un signal de co-stimulation, indépendant de l'antigène, tel que celui induit par exemple par les liaisons CD80-CD28, CD137L-CD137... Ce signal permet alors l'activation du lymphocyte T. Un autre signal peut également être activé au moment de la reconnaissance antigénique, entrainant cette fois-ci un effet inhibiteur comme celui induit par liaisons CD80-CTLA4, PDL1-PD1. L'activation de ce signal inhibiteur va alors inactiver le lymphocyte. Ces nombreux complexes ligands/récepteurs appartiennent pour la plupart aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ou à la superfamille des Tumor Necrosis Factor (TNF). Ils constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles (29).

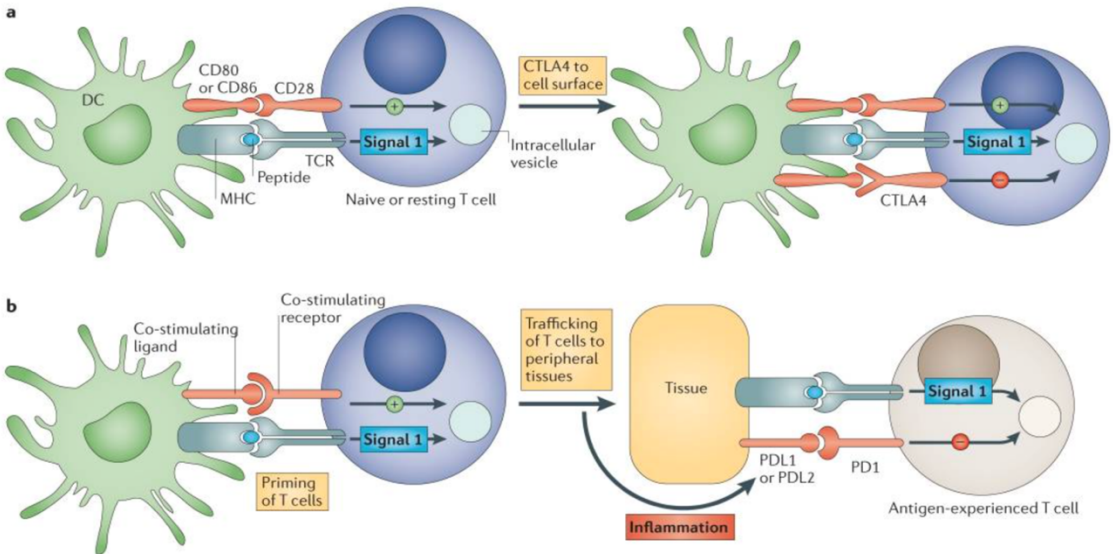


Figure 8: Pardoll DM, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012

Ces dernières années, la recherche en immunothérapie dans le cancer s'est concentrée sur les récepteurs Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein 4
(CTLA-4) et Programmed death-ligand 1 (PDL1) afin de restaurer la réponse immunitaire anti tumorale des lymphocytes T cytotoxiques, et pouvoir détruire les cellules cancéreuses.

2.3.1. Récepteur CTLA-4

Il s'agit d'un des premiers points de contrôle inhibiteur étudié. Ce récepteur, tout comme CD28 est présent à la surface des lymphocyte T et possède les mêmes ligands que le récepteur CD28 : les molécules CD80 et CD86 présentes à la surface de la CPA. Le CTLA-4 se lie compétitivement à ces ligands, mais avec une affinité beaucoup plus forte que le CD28, entrainant alors une action inhibitrice de l'activation lymphocytaire (le récepteur CD28 entraine l'action inverse). CTLA-4 s'exprime environ 48h après la reconnaissance antigénique. On le retrouve donc uniquement sur les lymphocytes T CD4 ou CD8 activés (30).

L'ipilimumab est le premier anticorps monoclonal anti-CTLA-4 développé et commercialisé (YERVOY®). C'est une immunoglobuline d'origine humaine qui se fixe spécifiquement sur le récepteur CTLA-4, entrainant le blocage de l'action inhibitrice des complexes CD80/CTLA-4 et CD86/CTLA-4. L'activation lymphocytaire est alors augmentée ainsi que l'immunité anti-tumorale.

2.3.2. Récépteur PD1

Le récepteur PD1, également appelé CD279, est un récepteur inhibiteur de la fonction lymphocytaire. Il entraine une diminution de l'activité des lymphocytes T et a montré son implication dans le contrôle des réponses immunitaires (31).

PD1 est généralement exprimé par plusieurs cellules de l'immunité, majoritairement les lymphocytes T, les lymphocytes Natural Killer (NK) et les lymphocytes B.

Le récepteur PD1 possède deux ligands : le PD-L1 (B7-H1) et le PD-L2 (B7-H2) qui sont des glycoprotéines transmembranaires pouvant être exprimés par les cellules présentatrices d'antigène et également par les cellules tumorales. Leur liaison au récepteur PD1 induit une inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T et de la sécrétion de cytokines (31).

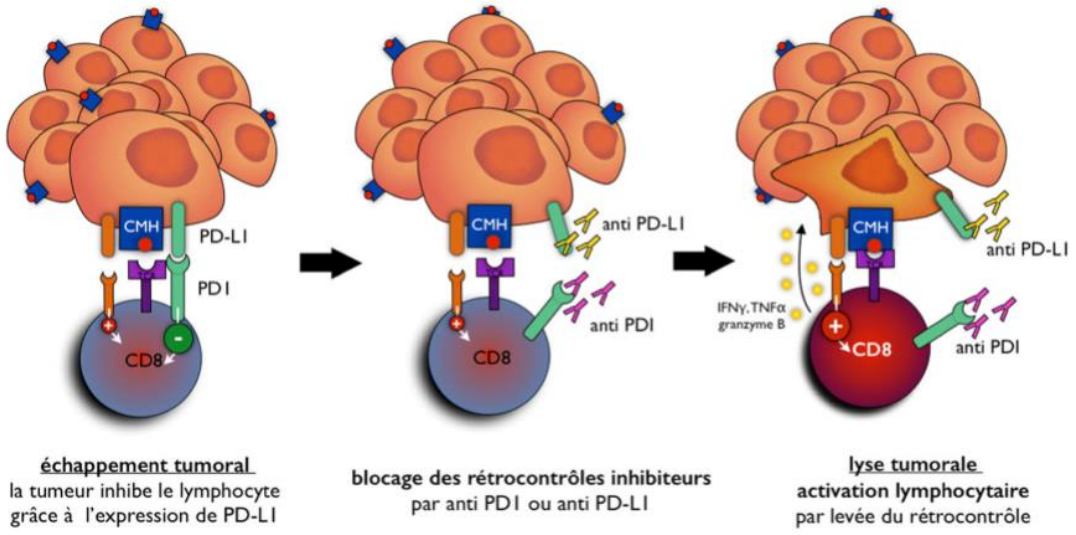


Figure 9 : mécanisme d'action des anti-PD1 d'après Champiat et al, 2015 (29).

Dans les différents essais thérapeutiques évaluant l'efficacité des nouvelles immunothérapies anti-PD1, le seuil de positivité de l'expression membranaire de PD-L1, à la surface des cellules tumorales, a été fixé à 1% (32). Il a, par ailleurs, été identifié qu'une expression anormale du ligand PD-L1 était retrouvée dans environ 2/3 des CBNPC (33). Cette expression de PD-L1 par les cellules tumorales a été identifiée comme l'un des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire anti-tumorale.

Cette découverte a conduit au développement d'« inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », des molécules pouvant bloquer ces points de contrôle et inhiber la voie PD-L1/PD1 afin de restaurer l'activité du système immunitaire vis-à-vis de la cellule tumorale.

C'est actuellement l'un des principes majeurs de l'immunothérapie anti-tumorale.

3. TRAITEMENT DU CBNPC DE STADE IIIb/IV

La prise en charge des CPNPC de stade avancé s'est profondément modifiée et améliorée au cours de ces dernières années. Cette prise en charge, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire, prend en compte plusieurs facteurs, comme le type histologique, les addictions oncogéniques et l'état général du patient (âge, comorbidités, performance status PS).

Dans les années 2000, la chimiothérapie associant des sels de platine et un agent de troisième génération (paclitaxel, docétaxel, gemcitabine et vinorelbine) s'est imposée comme le

traitement de référence. L'efficacité était comparable pour ces différentes combinaisons (34,35). Plusieurs méta-analyses ont montré un bénéfice de la chimiothérapie par rapport aux soins de support exclusifs. Il a notamment été retrouvé un taux de survie à 1 an de 29 % contre 20 % et une survie globale de 6 mois contre 4,5 mois en faveur de la bithérapie par rapport aux soins de support exclusifs (36).

La poursuite des progrès thérapeutiques a permis de proposer l'adjonction, aux sels de platine, du pemetrexed ainsi que d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab pour les tumeurs dont l'histologie est de type non épidermoïde, avec possibilité d'un traitement de maintenance au-delà des cycles à base de sels de platine (37). Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, une monothérapie par chimiothérapie de troisième génération peut être indiquée : le docétaxel ou le pemetrexed (en cas de tumeur non épidermoïde).

Le premier tournant majeur dans le traitement des CBNPC avancés a été l'arrivée des thérapies ciblées, les inhibiteurs des tyrosines kinases dans la prise en charge des CBNPC de stade avancé. Ces traitements ont démontré leur supériorité à la chimiothérapie dans les CBNPC avec mutation EGFR ou réarrangement ALK. Ils sont désormais recommandés en première ligne de traitement. Le pronostic de ces patients a été considérablement modifié, la survie globale ayant été multipliée par 3-4 en quelques années. D'autres altérations plus rares sont également associées à une efficacité des thérapies ciblées orales, telles que les réarrangements ROS1, RET, NTRK ou les mutations BRAF V600E et MET exon 14. Cependant, ces addictions oncogéniques relevant d'un traitement ciblé ne sont retrouvées que chez environ 20% des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire.

Le deuxième grand tournant de la prise en charge du CBNPC de stade avancé, a été l'avènement de l'immunothérapie, dont nous détaillerons les différentes molécules ci-après. L'ensemble de ces traitements a permis une avancée majeure dans la prise en charge du CBNPC. Suite aux recommandations parues à l'ESMO en 2018, un arbre décisionnel est proposé pour la prise en charge thérapeutique des CBNPC de stade avancé. (Annexe I)

4. IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CBNPC DE STADE AVANCE

4.1.Les anti PD1

4.1.1. Nivolumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain anti PD1, appartenant à la superfamille des immunoglobulines, qui se lie au récepteur PD1 présent à la surface du lymphocyte T, bloquant ainsi son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Il a montré une efficacité dès sa phase I notamment dans le mélanome, le cancer du rein et le cancer bronchique (38)

En 2015, la supériorité du nivolumab a été illustrée grâce aux essais de phase III Ckeckmate 057 et 017, évaluant le nivolumab à la posologie de 3mg/kg toutes les 2 semaines au docétaxel 75mg/m2 toutes les 3 semaines, respectivement pour les carcinomes non épidermoïdes et épidermoïdes après échec d'une première ligne de doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Dans ces deux essais, le nivolumab permettait une amélioration significative du taux de réponse, de la survie sans progression (SSP) et de la survie globlae (SG). La survie globale était de 12,2 mois avec le nivolumab versus 9,4 mois avec le docetaxel dans les carcinomes non- épidermoïdes (HR = 0,59 ; IC 95% 0,44-0,79 ; $p < 0,001$) et de 9,2 mois contre 6 mois dans les carcinomes épidermoïdes (HR = 0,73 ; IC 95% 0,59-0,89, p = 0,015). Les résultats ont montré une amélioration de la survie globale de 3,2 mois pour la première étude et de 2,8 mois pour la seconde en faveur du nivolumab. Le taux de survie sans progression était en revanche amélioré de manière significative en faveur du nivolumab uniquement dans les CBNPC de type non épidermoïde (3.5 mois avec le nivolumab versus 2.8 mois avec le docetaxel (HR =0.62; IC95% 0.47- 0.81; $p<0.001$)) (39,40).

Le nivolumab est depuis autorisé en France en seconde ligne de traitement pour la prise en charge du CBNPC de stade avancé.

4.1.2. Pembrolizumab

Tout comme le nivolumab, il s'agit d'un anticorps anti-PD1. Des résultats prometteurs de son efficacité ont été rapportés dans un large essai de phase I, intitulé KEYNOTE 001, évaluant l'efficacité du pembrolizumab au sein d'une population de CBNPC avancés,

prétraités ou naïfs de tout traitement systémique. Cette étude a également établi les seuils de 1% et de 50% de cellules tumorales exprimant PD-L1 comme discriminants pour sélectionner les patients susceptibles de bénéficier du pembrolizumab. Ces seuils ont été utilisés ultérieurement dans le développement clinique du pembrolizumab (32).

L'essai randomisé de phase III, KEYNOTE-010 a comparé la tolérance et l'efficacité du pembrolizumab au docétaxel en deuxième ou troisième ligne de traitement pour les CBNPC de stade avancé exprimant PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS, Tumor proportion score) supérieur ou égal à 1%, avec 2 posologies différentes pour le pembrolizuamb : 2 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Le pembrolizumab, à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, a montré une augmentation significative de la survie globale à 10,4 mois (HR=0,71, IC95% 0,58-0,88 , p < 0,00076) et 12,7 mois (HR=0,61, IC95% 0,49-0,75 , p < 0,001) à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines contre 8,5 mois dans le groupe docetaxel. Chez les patients exprimant PD-L1 avec un score TPS > 50%, le bénéfice en survie globale et survie sans progression étaient encore plus importants. En revanche, il n'était pas observé de différence de survie selon la posologie d'anti-PD1 administrée (HR =1,17, IC95% 0,94-1,45 , p = 0,16) (33).

Ces résultats ont mené à la réalisation d'un nouvel essai de phase III, l'essai KEYNOTE-024 comparant l'efficaité du pembrolizumab en première ligne à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines, à une chimiothérapie standard à base de sels de platine dans les tumeurs exprimant fortement PD-L1 (TPS 50%). La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) était de 10,4 mois dans le groupe pembrolizumab contre 6 mois dans le groupe traitement standard (HR = 0,50 ; IC95% 0,37- 0,68, p< 0,001). La survie globale médiane était de 30 mois dans le groupe pembrolizumab contre 14,2 mois sous chimiothérapie (HR=0,60 ; IC 95% 0.41-0.89, p=0.005). Le taux de réponse était de 44,8% dans le groupe Pembrolizumab contre 27,8% dans le groupe chimiothérapie (41).

L'étude de phase III KEYNOTE-042, a ensuite comparé l'efficacité du pembrolizumab contre une chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne des patients atteints d'un CBPNC avancé, avec un seuil d'expression de PD-L1 plus faible (TPS ≥ 1%)

Le critère de jugement principal était la survie globale selon le statut PD-L1 (≥ 50%, ≥ 20% ou ≥ 1%). Les taux de réponse étaient de 39,5% conter 32% dans le groupe TPS ≥ 50%, de 33.4% contre 28.9% dans de groupe TPS ≥ 20% et 27.3% contre 26.5% dans le groupe TPS ≥

1%. La SG était significativement améliorée dans le groupe pembrolizumab, et ce, dans les 3 sous-groupes d'expression de PD-L1.

En revanche dans une analyse exploratoire réalisée sur la population dont le statut PD-L1 était compris entre 1 et 49%, le bénéfice de la SG (médiane de 13.4 mois versus 12.1 mois dans le groupe chimiothérapie) n'était pas significatif, ce qui signifie que le bénéfice observé sur la population globale était majoritairement tiré par le sous-groupe des patients avec expression de PDL1 ≥50% (42)

A partir des données de ces études, une AMM a été attribuée au pembrolizumab en première ligne de traitement en cas d'expression de PD-L1 supérieure à 50% et en deuxième ligne en cas d'expression de PD-L1 supérieure à 1% dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques.

Plus récemment, suite aux résultats de l'étude KEYNOTE-189, comparant pembrolizumab + chimiothérapie (CT) à base pemetrexed et sel de platine versus chimiothérapie seule, le pembrolizumab a obtenu une AMM en première ligne de traitement des CBPNC métastatiques non épidermoides, en association à la chimiothérapie. La SSP était de 8.8 mois dans le bras pembrolizumab + CT contre 4.9 mois dans le bras CT (HR=0.52 IC 95% : 0.43-0.64 ; p<0.001). La SG à 1 an était de 69.2% dans le bras pembrolizumab + CT contre 49.4% dans le bras CT (HR=0.49 ; IC95% : 0.38-0.64 ; p<0.001). L'association platine + pemetrexed/pembrolizmab était supérieure à la chimiothérapie seule quel que soit le niveau d'expression de PD-L1(43).

4.2.Les anti PD-L1

L'atezolizumab, troisième molécule d'immunothérapie à avoir obtenu une AMM dans le CBPNC avancé, est un anti PD-L1 ayant démontré son efficacité dans le cadre de l'étude de phase III OAK, comparant l'atézolizumab au docétaxel en 2ème ou 3ème ligne de traitement des CBNPC de stade avancé. Lors de l'analyse finale, la médiane de survie globale était de 13,8 mois pour le groupe atezolizumab versus 9,6 mois dans le groupe docetaxel (HR = 0,73, IC95(0.62-0.87), p=0,0003). L'efficacité de l'atezolizumab, comparativement au docetaxel, était significative pour les deux types histologiques (carcinome épidermoïde et non épidermoïde) et indépendamment du statut PD-L1(44).

L'immunothérapie a également fait la preuve de son efficacité dans le traitement adjuvant des CBNPC localement avancés non opérables traités par radiochimiothérapie

concomitante. L'essai pivot PACIFIC a comparé l'efficacité du durvalumab, anticorps anti-PD-L1, administré à la posologie de 10mg/kg toutes les deux semaines pendant 1 an versus placebo, après traitement par radiochimiothérapie. Les résultats de SSP et SG ont montré une amélioration significative en faveur du durvalumab ,avec une SSP médiane de 17,2 mois versus 5,6 mois HR= 0,51 p<0.001), indépendamment du statut PDL1 défini à un seuil de 25% (45). Une analyse post-hoc du statut PD-L1 défini à un seuil de 1% a conduit l'European Medicines Agency (EMA) à donner une AMM restreinte aux patients dont la tumeur exprime PD-L1 à 1% ou plus.

Tableau 1 : Études ayant évaluées les immunothérapies dans le CBNPC

Molécule	Étude	AMM	Date AMM	Ligne	Statut PD-L1
Nivolumab (anticorps anti-PD1)	CHECKMATE 017, Brahmer et al.	CBNPC de stade III/IV de type épidemoïde	Juillet 2015	2e ligne	Expression PD-L1 non prédictive de l'efficacité du traitement (données exploratoires).
Nivolumab	CHECKMATE 057, Borghaei et al.	CBNPC de stade III/IV de type non épidemoïde	Avril 2016	2e ligne	Expression de PD-L1 associée à plus grande efficacité pour tous niveaux d'expression (données exploratoires).
Pembrolizumab (anticorps anti-PD1)	KEYNOTE 010, Herbst et al.	CBNPC de stade III/IV, PD-L1 ≥ 1%,	Juillet 2016	2e ligne	Efficacité plus importante chez patients exprimant PD-L1> 50%
Pembolizumab	KEYNOTE 024, Reck et al.	CBNPC de stade III/IV, PD-L1 50%,	Janvier 2017	1re ligne	Efficacité majorée du traitement chez tout patient avec PD-L1>50%
Atézolizumab (anticorps anti PD-L1)	OAK, Rittmeyer et al.	CBNPC de stade III/IV	Septembre 2017	2e ligne	SG majorée indépendamment du statut PD-L1.
Durvalumab (anticorps anti PD-L1)	PACIFIC, Scott et al.	CBNPC de stade III non opérable, PD-L1≥ 1%, n'ayant pas progressé après radio-chimiothérapie concomitante à base de platine	Septembre 2018	1e ligne	SSP et SG majorées dans le groupe durvalumab chez patients avec expression PD-L1 >25% ou <25%

5. FACTEURS PREDICITFS DE REPONSE A L'IMMUNOTHERAPIE

5.1. Facteurs tumoraux

5.1.1. PD-L1

Le principal facteur prédicif, rapporté dans les différentes études ci-dessus était le taux d'expression de PD-L1. Quelle que soit la molécule d'immunothérapie choisie, une forte expression de PD-L1 est corrélée à une meilleure réponse au traitement. L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est à ce jour l'unique biomarqueur de réponse à l'immunothérapie adossé aux AMM (pour le pembrolizumab et le durvalumab).

Cependant, même chez les patients présentant un taux de PD-L1 élevé, tous ne répondent pas au traitement et les bénéfices sur la survie globale restent fluctuants en fonction du statut PD-L1 (42). Inversement, certains patients sans expression de PD-L1 peuvent être répondeurs à l'immunothérapie. C'est pourquoi, la recherche d'autres facteurs prédictifs de réponse s'est naturellement imposée et nous disposons, actuellement, de plusieurs pistes concernant d'autres potentiels facteurs prédictifs.

5.1.2. Infiltration lymphocytaire tumorale (TIL)

La présence d'un infiltrat leucocytaire et plus particulièrement de lymphocytes CD8 infiltrant la tumeur (TIL), est considéré comme un indicateur d'une réponse active de l'hôte contre la tumeur. Ceci pourrait être un facteur de bon pronostic (46). Dans certains cas, une valeur prédictive de la présence des TIL a pu être démontrée. Ainsi, l'infiltration de tumeurs par un grand nombre de cellules de Langerhans (cellules dendritiques S100+), témoin d'une réponse immune anti-tumorale effective, pourrait être corrélée à un meilleur pronostic (47,48)

5.2.Facteurs cliniques

5.2.1. Age et Performance Status

L'incidence et la prévalence des cancers augmentent avec l'âge, suggérant une relation entre le vieillissement et la survenue de cancer. Cela pourrait en partie d'expliquer par le

déclin du système immunitaire chez les personnes âgées, phénomène également appelé immunosénescence, touchant à la fois l'immunité innée et adaptative. Il a été démontré que cette immunosénescence s'accompagne d'une inflammation à bas bruit, liée à un déséquilibre de la réponse immunitaire, pouvant majorer l'incidence de la survenue des cancers (49). Concernant la réponse à l'immunothérapie au sein de la population âgée, Borghaei et al n'avaient pas retrouvé de différence significative sur la survie globale entre le traitement par nivolumab et docetaxel chez les patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un CBNPC HR=0.90 IC 95 : 0.42-1.47 (39). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence car peu de sujets âgés (>75 ans) ont été inclus dans les études et d'autres données concernant la réponse à l'immunothérapie, notamment dans le mélanome, suggèrent une meilleure efficacité des traitements par anti-PD1 chez les patients âgés de plus de 65 ans (50).

Chez les patients traités par chimiothérapie, il a été démontré qu'un moins bon performance status était associé avec une survie globale plus courte et une altération de la qualité de vie (51). Dans la majorité des essais évaluant l'efficacité de l'immunothérapie, les patients avec un PS >1 étaient exclus et aucune étude n'a été réalisée de façon prospective afin d'évaluer l'influence du PS sur la réponse à l'immunothérapie. Cependant plusieurs études rétrospectives retrouvent une diminution significative de la SG, chez des patients traités par anti-PD1, avec un moins bon PS au moment de l'inclusion. Wong et al ont rapporté, chez des patients atteints de mélanome et traités par anti-PD1, une médiane de SG de 19.5 mois chez les patients avec un PS 0-1 contre 1.8 mois chez les patients avec un PS 2-3 HR =5.5 IC 95% : 9.1–50.3; P = 0.0001 (52).

De même, Aussedat et al, dans une étude évaluant les facteurs cliniques prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le CBNPC, ont mis en évidence qu'un PS inférieur ou égal à 1 était une des caractéristiques cliniques prédictives de meilleure réponse et de meilleure survie chez les patients souffrant de CBNPC traités par immunothérapie (53).

5.2.2. Statut tabagique

Le statut tabagique actif des patients, en raison du caractère inflammatoire chronique et mutagène de celui-ci, pourrait être un facteur prédictif de réponse au traitement (48,49). En effet, les mutations génomiques liée à la consommation tabagique entraînent une augmentation de la charge mutationnelle tumorale (54). Cette haute charge mutationnelle tumorale induit la création de néoantigènes tumoraux, présentés au système majeur

d'histocompatibilité, qui augmenteraient l'immunogénicité tumorale et la réponse à l'immunothérapie.

Parallèlement, plusieurs études soulignent le fait que le statut non fumeur est associé à une moins bonne réponse à l'immunothérapie, même en cas d'expression de PD-L1. Dans l'étude KEYNOTE 001, la survie globale était augmentée de 13 mois de façon significative en faveur des patients fumeurs ou anciens fumeurs versus non fumeurs (32).

5.2.3. Localisation métastatique

La localisation des sites métastatiques pourrait également affecter la réponse aux immunothérapies. Ainsi, dans l'étude de phase I KEYNOTE 001, une différence significative avait été mise en évidence, sur la survie sans progression, des patients traités par pembrolizumab, concernant la présence de métastases hépatiques : PFS médiane à 1.8 mois [IC95(1.4–2.0)] dans le groupe avec des métastases hépatiques, contre 4 mois [IC95(2.1–5.1)] dans le groupe sans, avec p = 0.0094 (32). A contrario, la présence de métastases au niveau cérébral n'affecte pas le bénéfice de survie globale et de survie sans progression chez les patients traités par immunothérapie comparativement aux patients sans métastases cérébrale (55).

La présence de métastases osseuses pourrait elles aussi être un facteur indépendant de mauvais pronostic (56).

5.3.Facteurs moléculaires

5.3.1. Statut mutationnel

La présence d'addiction oncogénique à été étudiée comme potentiel facteur influençant la réponse à l'immunothérapie. Dans l'étude KEYNOTE 010, il n'a pas été mis en évidence, de façon significative, d'association entre le statut mutationnel EGFR et la survie sans progression, avec un HR à 1.46 (IC95% : 0,90-2.37) chez les patients avec une mutation EGFR contre un HR à 0.83 (IC 95% 0.65-1.06) chez les patients sans mutation EGFR. Des résultats similaires ont été rapporté dans d'autres études (39,44).

Il a été récemment démontré que la mutation STK11 était responsable d'un mécanisme de résistance aux traitements par anti-PD1 au sein des adénocarcinomes mutés KRAS (57). STK11 est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le métabolisme et la croissance cellulaires. Une étude présentée à l'ASCO 2019, réalisée en rétrospectif sur 752

patients traités pour un CBPNC non épidermoïde par Platine-Pemetrexed, avec ou sans Pembrolizumab, montrait que la survie était significativement inférieure chez les patients dont la tumeur portait une mutation SKT11 et/ou de KEAP1 (25% des patients) par rapport à ceux qui ne portaient aucune de ces deux mutations (58).

5.3.2. Charge mutationnelle tumorale

Certains types de tumeurs solides, comme les CPNPC ont plus de mutations somatiques que d'autres. L'accumulation de ces mutations serait associé à la formation de néoantigènes à la surface des cellules tumorales, présentés par la suite présentés au au système immunitaire, notamment aux lymphocytes T CD8 et CD4 ce qui augmenteraient l'immunogénicité tumorale et la réponse à l'immunothérapie (59). La charge mutationnelle tumorale mesure la quantité de mutations par mégabase d'ADN dans le génome tumoral. L'association entre une haute charge mutationnelle tumorale et l'efficacité des inhibiteurs de checkpoints, dans les tumeurs solides avec haute charge mutationnelle (carcinome bronchique non à petites cellules, mélanome, tumeurs de vessie, oesophage, estomac, côlon, ORL), a été illustrée dans plusieurs études, en particulier dans le CBNPC avancé (60) . Dans les essais présentés à ce jour, les seuils définissant une charge tumorale mutationnelle haute varient selon le panel utilisé et la molécule thérapeutique utilisée. Ces seuils vont de 10 à 16 mutations/mégabase.

Reck et al, en 2019, avaient mis en évidence qu'une charge mutationnelle tumorale supérieur à 10 mutations/mégabase était un facteur prédictif de réponse à la double immunothérapie par nivolumab et ipilimumab en 1e ligne de traitement des CBNPC (61).

5.4.Facteurs modifiant l'état du système immunitaire

5.4.1. Radiothérapie

Des études pré cliniques ont mis en évidence une amplification de la réponse immunitaire antitumorale après radiothérapie. En effet, la radiothérapie, connue pour son effet cytotoxique via l'induction de dommages de l'ADN au sein des cellules tumorales, provoque la mort cellulaire immunogénique, aboutissant au relargage de néo antigènes et de molécules pro inflammatoires, conduisant à une activation du système immunitaire et une réponse

systémique antitumorale. Cet effet, dit abscopal, est responsable de la réponse tumorale, non seulement au sein du site irradié, mais également au niveau des tissus tumoraux à distance.

L'effet abscopal, phénomène rare de régression tumorale des lésions situées à distance du site irradié, a été décrit dans certaines études (62). Shaverdian et al, suggèrent dans leur étude en 2017, qu'un traitement antérieur par radiothérapie, chez les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé, traités par Pembrolizumab, allonge la survie sans progression et la SG, comparativement aux patients n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie antérieure (63).

5.4.2. Antibiothérapie

Une étude publiée dans la revue Science par des chercheurs de l'institut Gustave Roussy, a établi que la prise d'antibiotiques affecte l'efficacité d'un traitement par immunothérapie chez les patients atteints d'un cancer, en perturbant le microbiote intestinal. Cela pourrait expliquer, en partie, pourquoi certains patients ne répondent pas à l'immunothérapie.

Dans une première série évaluant 249 patients atteints d'un cancer du poumon avancé, du rein ou de la vessie, le déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose) a été mis en évidence pour une prise d'antibiotiques deux mois avant et un mois après le début du traitement avec un impact négatif sur la survie sans progression de la maladie et la survie globale des patients(64) .

5.4.3. Dénutrition

La prévalence de la dénutrition dans le cancer du poumon est de 30 à 80 % selon les études (65). La dénutrition est associée à un risque accru de morbi-mortalité ainsi qu'à une moins bonne tolérance des chimiothérapies obligeant parfois à une réduction de dose. La dénutrition étant responsable d'une dysfonction du système immunitaire, Marchal et al, se sont intéressés à l'impact du statut nutritionnel chez des patients traités par immunothérapie par nivolumab. Leur étude évaluait l'impact du statut nutritionnel sur l'efficacité et la tolérance du nivolumab dans les cancers broncho-pulmonaires, et a mis en évidence que la dénutrition sévère et la diminution du poids dans le temps, étaient des facteurs indépendants associés à une moins bonne survie chez les patients atteints de cancer pulmonaire traités par immunothérapie (66). Les principaux critères de dénutrition évalués chez les patients atteints de cancer sont l'IMC, la perte de poids, l'albumine (en l'absence de syndrome inflammatoire)

et la pré albumine (67). Plus récemment un autre facteur a été mis en évidence, le Score Fiable des Ingesta (SEFI, anciennement EPA), échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10, ou, évaluation des portions consommées, permet une évaluation rapide de la prise alimentaire actuelle.

II est validé et recommandé en milieu hospitalier et permet d'identifier précocement un risque de dénutrition lorsque le sore est < 7/10 (68).

5.5.Facteurs biologiques

Le derived Neutrophil Lymphocyte Ratio (dNLR) est défini par le rapport :

dNLR= PNN/(Leucocytes-PNN). Une valeur supérieure à 3 est définie comme élevée (69). Russo et al, n'avaient pas retrouvé de lien statistique entre dNLR et la survie globale ou la survie sans progression chez les patients traités par nivolumab comparativement au docetaxel, mais il existait un pourcentage plus élevé de dNLR élevé dans le groupe des patients non répondeurs. Ceux-ci avaient un NLR>3 (28.5% vs 55%, p=0.0002) (69). Ces données ont été confirmées dans l'étude de Mezquita dans le cadre du Lung Immune Pronostic Index (70).

Le Lung Immune Pronostic Index (LIPI), est un index défini par un ratio dNLR supérieur à 3 et un taux de LDH supérieur à la normale (70). Un score est calculé selon la présence ou non d'un dNLR supérieur à 3 et d'un taux de LDH supérieur à la normale : bon (0 facteur), intermédiaire (1 facteur), mauvais (2 facteurs). Mezquita et al, ont rapporté qu'un dNLR supérieur à 3 ainsi qu'un LDH supérieur à la normale était des facteurs indépendants associés à la survie globale chez des patients avec un CBNPC de stade avancé traités par immunothérapie. La médiane de SG pour les scores mauvais, intermédiaires et bons étaient de 3 mois, 10 mois et 34 mois respectivement et la médiane de survie sans progression était de 2.0 (IC95, 1.7-4.0), 3.7 (IC 95%, 3.0-4.8), et 6.3 (IC95%, 5.0-8.0) mois ($p < .001$). En revanche, ce score ne permettait pas de prédire la réponse à la chimiothérapie, ce qui suggère qu'il s'agit d'un facteur prédictif spécifique de réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunologique.

PARTIE II : ARTICLE

1. INTRODUCTION

A l'échelle mondiale, le cancer bronchique demeure une des causes majeures de décès, responsable d'environ 20% de la mortalité tous cancers confondus.

Le carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé représente 85% des cancers bronchiques primitifs et est associé à un taux de réponse à 5 ans inférieur à 15% (26,71). La stratégie thérapeutique de première ligne, utilisant une chimiothérapie à base d'un doublet et sels de platine, semble avoir atteint un plateau, avec une médiane de survie globale comprise entre 8 et 10 mois chez environ 30 à 40% des patients en bénéficiant. L'ère de l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade avancé, grâce à la mise en évidence de l'échappement des cellules tumorales à l'immunosurveillance et la découverte des points de contrôles immunitaires (72). Ces points de contrôle inhibiteurs du système immunitaire ont permis l'identification de certaines voies comme la voie CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) et la voie PD1/PD-L1 (Programmed celle Death protein 1/Programmed Death Ligand 1) (73). PDL1 est une protéine du point de contrôle immunitaire exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules de l'immunité anti-tumorale. La liaison entre PD-L1 et son récepteur PD1, sur les lymphocytes T activés, induit un échappement immunitaire tumoral et une inhibition de la fonction cytotoxique des lymphocytes T(31).

L'anticorps monoclonal humanisé anti-PD1 pembrolizumab, grâce à un blocage de cette liaison assure une fonction de restauration du système immunitaire en favorisant la reconnaissance tumorale et en restituant l'immunité anti-tumorale. L'activité antitumorale et l'efficacité de pembrolizumab, dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade avancé, ont initialement été apportés dans l'étude de phase I, KEYNOTE 001, ayant permis de démontrer une augmentation de la réponse objective chez les patients traités par pembrolizumab (naïf ou non de traitement antérieur).Cette étude a également permis la validation de l'expression de PD-L1 comme biomarqueur prédicitf de réponse (74).

Ces résultats prometteurs, notamment dans le groupe avec PD-L1 > 50%, ont conduit à l'essai de phase III, KEYNOTE 024, essai comparant le pembrolizumab à la chimiothérapie à base de sels de platine, en 1e ligne de traitement, chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé, avec une expression de PD-L1 >50%. La survie sans progression, dans le groupe pembrolizumab, était de 10.3 mois contre 6 mois dans le groupe chimiothérapie. La moyenne de survie globale était de 30 mois dans le groupe pembrolizumab versus 14.2 mois dans le groupe chimiothérapie. Le taux de réponse objective était de 44.8% dans le bras pembrolizumab (41). Suite à ces grands essais, le pembrolizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché en monothérapie dans le traitement de 1e ligne des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 au seuil ≥ 50%, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK.

Fort de ces constatations, notre étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie par Pembrolizumab, par mesure de la survie globale chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules, en vie réelle, puis secondairement, d'évaluer les taux de réponse, la survie sans progression, la tolérance du traitement, les facteurs prédictifs d'efficacité, et les caractéristiques cliniques, tumorales et moléculaires des patients inclus.

2. MATERIEL ET METHODE

Cette étude, observationnelle, rétrospective et multicentrique a été réalisée au sein du CHU de Lille et du CHRU de Nancy entre juillet 2017 et le 31 mai 2019, chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé naïf de tout traitement systémique.

2.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient avoir plus de 18 ans, être atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé (IIIB, IVA, IVB) ou de stade IIIA non résécable. Ils devaient être suivis au CHU de Lille ou de Nancy, avec un scanner corps entier avant l'instauration du traitement et un suivi clinico-radiologique régulier. Ils ne devaient pas avoir

bénéficié d'un traitement antérieur par chimiothérapie ou immunothérapie dans le cadre du traitement de leur cancer. Le pembrolizumab devait être le traitement de première ligne de leur CBNPC de stade avancé et les patients inclus devaient avoir bénéficié d'au moins 1 cure de pembrolizumab.

Les critères d'exclusion étaient l'absence de TDM initiale ou l'opposition du patient à l'utilisation des données à des fins de recherche.

2.2.Recueil des données

Les données des patients ont été recueillies grâce aux logiciels SILLAGE et CHIMIO pour le CHU de Lille et grâce au logiciels DX CARE et CHIMIO pour le CHU de Nancy. Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies à l'initiation du traitement par Pembrolizumab :

- caractéristiques cliniques : centre de prise en charge, âge, sexe, exposition professionnelle, statut tabagique, le nombre de PA, PS, SEFI (score d'évaluation facile des ingestas).

- caractéristiques tumorales : date de biopsie, type histologique, expression de PD-L1, présence ou absence d'altération moléculaire, stade au diagnostic, nombre de sites métastatiques initiaux, taille de la plus grande lésion et la date de début de traitement.

- caractéristiques des traitements associés : chirurgie, prise d'antibiotique 1 mois avant et deux mois après l'initiation du traitement, radiothérapie, corticothérapie > 10 mg/j.

- caractéristiques biologiques : leucocytes, neutrophiles, LDH, albumine, pré albumine, CRP.

- date de décès ou date des dernières nouvelles.

2.3.Traitement

Le pembrolizumab était administré à la dose de 200 mg en IV toutes les 3 semaines. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression scanographique ou clinique, décès ou toxicité inacceptable. Aucun ajustement de dose n'était réalisé.

La première évaluation clinique et biologique de la tolérance du traitement était effectuée avant la deuxième injection soit à 3 semaines.

2.4.Évaluation de la réponse tumorale

La survie globale était définie comme le délai entre la date de la 1E cure de pembrolizumab et la date de décès du patient, toutes causes confondues.

La survie sans progression sous pembrolizumab était définie comme le délai entre la date de la 1e injection et la date de progression de la maladie (selon les critères RECIST 1.1 (Annexe 2)) ou du décès du patient. Le taux de réponse objective était défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle au cours du traitement.

Le taux de contrôle de la maladie était défini par la proportion de patients ayant une réponse complète, partielle ou stable au cours du traitement.

Les patients bénéficiaient d'un suivi clinique et biologique avant chaque injection, ainsi qu'une évaluation en imagerie tous les 3 cycles par TDM thoraco-abdomnio-pelvienne dans les 2 centres, d'un PET scanner uniquement pour les patients du CHU de Lille plus IRM cérébrale et d'un scanner cérébral pour les patients du CHU de Nancy.

La tolérance du traitement et la survenue des effets indésirables étaient évaluées par les critères CTCAE version 4.0.

2.5.Éthique

Une déclaration de traitement des données recueillies a été enregistrée auprès du Délégué à la Protection des Données du GHT Lille métropole Flandre le 20 mai 2019.

2.6.Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été étudiées en termes de moyenne et de déviation standard si distribution normale et en termes de médiane et étendue si distribution non normale. Le seuil de significativité des tests est fixé à 5%.

La recherche des facteurs prédictifs à la survie globale a été effectuée avec un modèle de Cox univarié pour les variables quantitatives. La courbe de survie globale sous pembrolizumab a été évaluée par la méthode de Kaplan Meier. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.5.2

3. RESULTATS

Au total, entre juillet 2017 et mai 2019, 48 patients ont reçu du Pembrolizumab en première ligne dans le cadre de la prise en charge de leur CBNPC de stade avancé. 39 patients ont été traité au CHU de Lille et 9 patients au CHU de Nancy. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le Tableau 1.

L'âge moyen des patients était de 64 ans. La majorité des patients étaient des hommes, fumeurs actifs ou sevrés, avec un PS à 0 ou 1 et une maladie de stade IVB. Concernant le type histologique, il y avait une majorité d'adénocarcinomes bronchiques avec 37 patients (77%).

Tous les patients avaient une expression de PD-L1 supérieure à 50% et le statut PD-L1 moyen était évalué à 86%. La recherche d'altérations moléculaires était négative chez 26 patients (54%), positive chez 13 patients (27%) et chez ces mêmes patients présentant une altération moléculaire, l'altération la plus présente était la surexpression et/ou la mutation MET (10 patients).

34 patients (71%) avaient un nombre de sites métastatiques inférieur ou égal à 2, 6 patients (12,5%) avaient des métastases hépatiques et 6 patients (12,5%) avaient des métastases cérébrales.

16 patients (33%) avaient reçus une antibiothérapie dans le mois précédant l'initiation du traitement ou dans les 2 mois suivant l'introduction du traitement.

La durée moyenne de suivi était de 7.9 mois avec un minimum de 15 jours et un maximum 21 mois. Le nombre médian d'injections de pembrolizumab était de 8 injections.

Au moment de l'analyse, 22 patients (45%) étaient encore traités par pembrolizumab. 16 patients (33%) ont pu bénéficier d'un traitement systémique de deuxième ligne après progression sous pembrolizumab.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à la baseline.

Caractéristiques	N = 48	%
Age (moyenne+/-DS)	64,4 ±10,5	
Hommes	37	77
Tabagisme actif	41	85
Exposition professionnelle	8	16,6
PS au diagnostic (NA=1)		
0	8	16,6
1	34	70,8

2	2	4
3	3	6,25
Histologie		
Adénocarcinome	37	77
Carcinome non à petites cellules	4	8,3
Carcinome épidermoïde	3	6,25
Carcinome à grandes cellules	2	4
Carcinome indifférencié	1	2
Carcinome pléiomorphe	1	2
PDL1 (moy+/- DS)	86% ± 14,5	
Mutations : absente	26	54
EGFR	2	4
ALK	0	0
ROS1	1	2
KRAS	7	14,6
BRAF	3	6,25
MET	11	22,9
HER2	0	0
Stade		
IIIB	3	6,25
IVA	13	27
IVB	32	66,6
Nombre de sites métastatiques		
≤ 2	34	70,8
Métastases hépatiques	6	12,5
Métastases cérébrales	6	12,5
Corticothérapie	11	22,9
Antibiothérapie	16	33,3
Rapport PNN/(lymphocytesxPNN) (médiane+etendue)	2,4 (0,5-21,8)	
Score LIPI		
0	2	4
1	17	35
2	8	16,6
NA	21	43,7
CRP (médiane)	43 (3-188)	
Albumine		
< 30 g/L	15	31,25
Sup à 30	25	52
Préalbumine		
Sup 0,11 g/L	26	54
< 0,11 g/L	6	12,5
NA	16	33,3
SEFI		
Sup à 7	19	39,5
< 7	15	31,25
NA	14	29
Diamètre de la plus grande lésion (moyenne)	48,34 mm ± 18,8	

3.1.Efficacité du pembrolizumab

3.1.1.Survie globale

L'analyse de la survie globale a été réalisée sur 46 patients car certaines données demeuraient manquantes au moment de l'analyse statistique.

La médiane de survie globale sous pembrolizumab était de 16.1 mois (IC 95% : 16.1 -non atteint) (Figure 1). La survie globale à 1 an était de 72.5%, (IC 95% : 57.9%-90.7%).

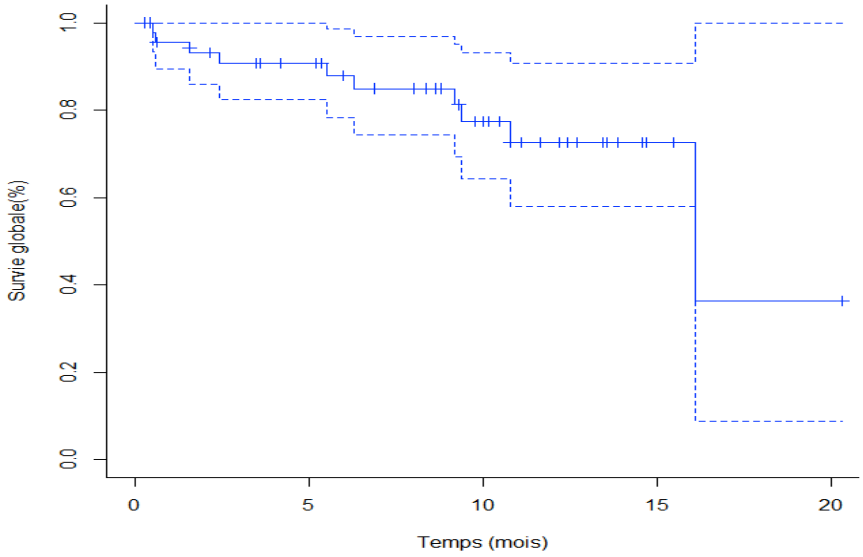


Figure 1 : courbe de survie globale sous pembrolizumab

3.1.2.Survie sans progression

L'analyse de la survie sans progression a également été réalisée sur 46 patients du fait de certaines données manquantes.

La médiane de survie sans progression était de 16,1 mois, (IC 95% : 5.4- non atteint) (Figure 8). La médiane de survie sans progression à 1 an était de 60% (IC95% : 46.5%-77.4%)

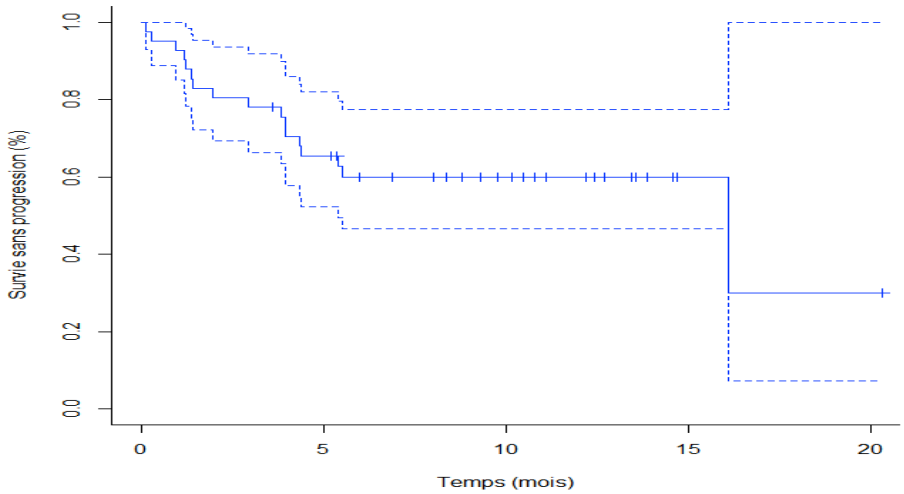


Figure 2 : courbe de survie sans progression sous pembrolizumab

3.1.3.Taux de réponse

Le taux de réponse, en termes de meilleure réponse observée, était de 33.3% (16/48 patients) et le taux de contrôle de la maladie était de 52.1% (25/48 patients). L'évaluation de la réponse tumorale sous pembrolizumab est illustrée dans le Tableau 2.

Les résultats sont donnés après l'observation de 14 décès soit 29% des patients inclus.

Au moment de l'analyse 22 patients (45%) n'avaient pas encore présenté de progression sous pembrolizumab.

Tableau 2 : réponse tumorale sous pembrolizumab (meilleure réponse).

	N=48 (%)
Réponse objective	16 (33.3)
Contrôle de la maladie	25 (52.1)
Meilleure réponse :	
-Réponse complète	1 (2)
-Réponse partielle	15 (31.2)
-Stabilité	9 (18.7)
-Progression	17 (35.4)
-Non évaluable	6 (12.5)

Patients longs répondeurs :

12 patients (25%) ont présenté une survie sans progression entre 6 et 12 mois.

7 patients (14.5%) ont présenté une survie sans progression entre 12 et 24 mois.

Patients non répondeurs :

Au total 48 patients ont été traités. 45 patients (93,8%) ont bénéficié d'au moins un scanner de réévaluation et 32 patients (66,7%) ont eu au moins 2 scanners de réévaluation. Trois patients (6%) ont arrêté le traitement avant la première évaluation scanographique en raison de progression clinique (un état de mal épileptique, une détresse respiratoire aigue, et une progression péricardique confirmée par ETT).

Ces patients, non évalués scanographiquement, ont été considérés en progression.

Lors du premier scanner de réévaluation, 20 patients (44%) étaient en réponse partielle, 6 patients (13%) étaient stables, 11 patients (24%) présentaient une réponse dissociée et 8 patients (18%) étaient en progression. La réponse dissociée était définie comme la majoration de taille d'une ou plusieurs lésions sur un site et la diminution de taille d'une ou plusieurs lésions sur un autre site. Au sein des patients avec une réponse dissociée, 1 patient (9%) était en réponse objective lors de la 2^{e} évaluation scanographique, 4 patients (36%) étaient stables et 6 patients (54,5%) ont progressé.

3.2.Effets indésirables

La proportion de patients ayant présenté au moins un effet indésirable évalué comme lié au traitement était de 30,4 % (14 patients). La proportion d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 4.3% (2 patients). Les différents effets indésirables sont résumés dans le tableau 3.

L'arrêt définitif du traitement pour cause d'effet indésirable a été observé chez 1 patient, ayant présenté une encéphalopathie après 2 injections seulement de pembrolizumab, avec un scanner cérébral ne retrouvant, par ailleurs, pas de signes de progression cérébrale. L'imputabilité du pembrolizumab n'a pas été prouvée mais ne peut être exclue.

Tableau 3 : Effets indésirables d'origine immunologique suspectés.

N=46 (%)		
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
Dysthyroïdies	2 (4.3)	0 (0)
Rash cutané/prurit	5 (10.8)	0 (0)
Diarrhée	2 (4.3)	0 (0)
Arthralgies	1 (2.1)	0 (0)
Asthénie	2 (4.3)	0 (0)
Thrombopénie	1 (2.1)	0 (0)
Dénutrition	1 (2.1)	1 (2.1)
Encéphalopathie	1 (2.1)	1 (2.1)

3.3.Facteurs prédictifs de l'efficacité du pembrolizumab

Des analyses univariées sur les facteurs influençant la survie globale ont été réalisées. Les différents résultats de l'analyse univariée pour la survie globale sont résumés dans le tableau 4.

Les résultats retrouvent un bénéfice significatif en cas d'absence de métastases cérébrales (p=0.04) et de diamètre de la plus grande lésion < 60 mm (Figure 3).

Par ailleurs, pour chaque millimètre supplémentaire, le risque de décès sous pembrolizuamb augmente de 4% (HR=1,04 IC 95% : 1,04-1,08 p=0,04).

Tableau 4. Facteurs influençant la survie globale, analyse univariée.

Variables	HR	IC 95%	P
Age (+1 année)	1,01	0,95-1,07	0,84
Sexe féminin	0,89	0,18-4,29	0,89
PS au diagnostic (≥2)	3,35	0,69-16, 33	0,14
Tabagisme (PA) (+1PA)	1,02	0,99-1,06	0,21
Exposition professionnelle	1,75	0,44-7,01	0,43
Histologie			
Carcinome indifférencié	20,49	1,86-226	0,014
PDL1 (+1%)	1,01	0,96-1,06	0,62
Mutation EGFR	2,41	0,30-19,37	0,41
Mutation KRAS (éviter de donner le résultat)	0,01	0-infini	0,99
Nombre de sites métastatiques ≥ 2	0,8	0,17-3,93	0,79
Métastases hépatiques	0,88	0,11-7,04	0,90
Métastases cérébrales	4,37	1,04-18,41	0,04
Plus grand diamètre (+1mm)	1,04	1,01-1,08	0,04
Antibiothérapie	1,97	0,53-7,36	0,31
Rapport PNN/LxPNN	1,06	0,95-1,17	0,28
Score LIPI > 1	2,86	0,63-12,95	0,74
Albumine < 30 g/L	3,28	0,82-13,22	0,09
Préalbumine < 0,11 g/L	2,05	0,45-9,28	0,35
SEFI < 7	0,86	0,21-3,62	0,84

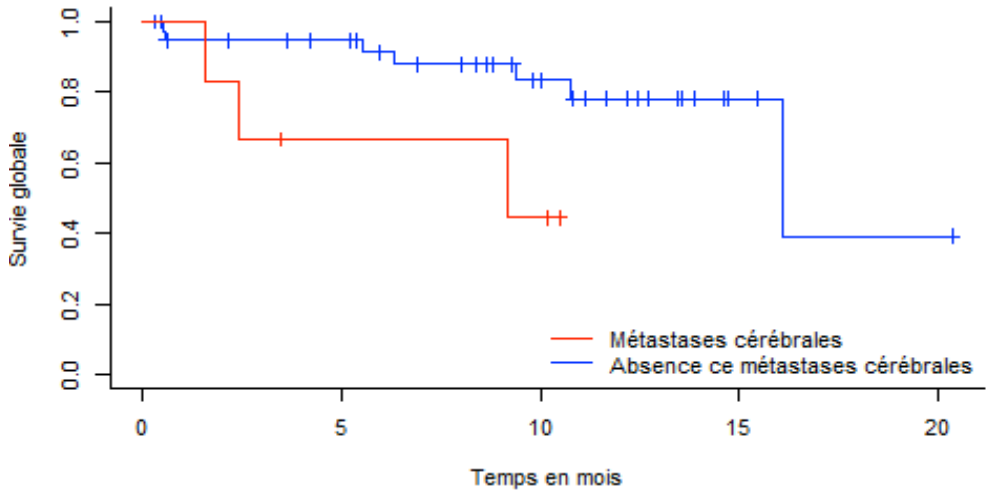


Figure 3 : Courbe d'analyse univariée sur la survie globale en fonction de la présence de métastases cérébrales.

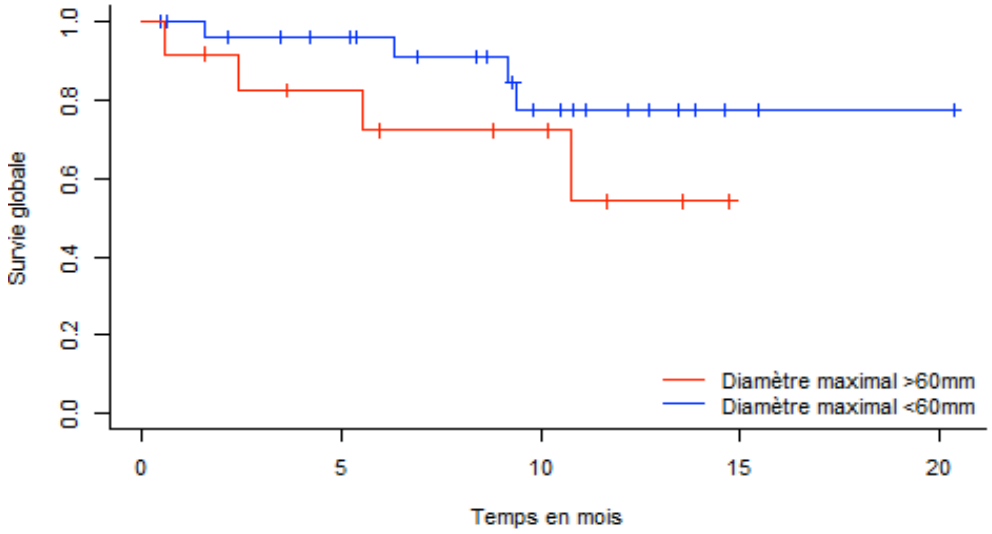


Figure 4 : Courbes d'analyse univariées sur la survie globale en fonction du diamètre maximal de la plus grande lésion.

3.4.Prise en charge après progression

Parmi les 25 patients ayant présenté une progression sous pembrolizumab, 15 patients (60%) ont reçu un traitement de deuxième ligne.

9 patients (36%) ont pu bénéficier d'une chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed, 3 (12%) patients ont bénéficié d'une chimiothérapie par sels de platine et paclitaxel et 3 (12%) patients ont été traité par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (crizotinib).

Lors du premier scanner d'évaluation (à 3 cures pour les patients sous chimiothérapie et à 3 mois pour les patients sous TKI), 7 patients (28%) présentaient une réponse partielle, 2 patients (8%) présentaient une stabilité, et 5 patients (20%) avaient progressé. Deux patients n'avaient pas encore été évalués au moment de l'analyse.

4. DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, bi-centrique, entre le CHU de Lille et le CHRU de Nancy, nous avons évalué l'efficacité de l'immunothérapie, en vie réelle, chez les patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé, traités en première ligne par Pembrolizumab.

Cette efficacité a été évaluée par mesure de la survie globale sous pembrolizumab, de la survie sans progression et du taux de réponse. Les résultats de notre étude, concernant l'efficacité du Pembrolizumab en vie réelle, ont présenté certaines différences avec ceux retrouvés dans les grands essais.

Dans l'étude KEYNOTE 024, comparant l'efficacité du pembrolizumab en 1^{e} ligne à la chimiothérapie, chez des patients avec une expression de PD-L1> 50%, la médiane de SG était de 30 mois (41) alors que nous avons retrouvé, dans notre analyse, une médiane de SG de 16,1 mois. La médiane de SSP était de 10,4 mois versus 16,1 mois dans notre étude et le taux de réponse était de 44.8% versus 33.3 % dans notre étude.

L'étude KEYNOTE 042 de Mok et al, évaluant également l'efficacité du Pembrolizumab en première ligne de traitement versus chimiothérapie, retrouvait, dans le groupe avec un statut PD-L1> 50%, une médiane de SG de 20 mois avec une médiane de SSP de 7,1 mois (42). Le taux de réponse était de 39.5%, se rapprochant des résultats retrouvés dans notre étude.

Des différences existent donc déjà entre les différentes études, concernant la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse sous pembrolizumab, pour les patients avec une expression de PD-L1 > 50%. Les raisons pouvant expliquer en partie ces différences, notamment sur la survie globale, sont surtout liées à la sélection de la population initiale. En effet l'étude KEYNOTE 024 incluait 305 patients avec un statut PD-L1>50% alors que

l'étude KEYNOTE 042 a inclus 1274 patients avec un statut PD-L1>1%. De même, les populations inclues n'étaient pas issues des mêmes régions. L'étude KEYNOTE 024 a principalement été réalisé en Amérique du nord et en Europe de l'est avec seulement 13% des patients issus de l'Asie de l'est. L'étude KEYNOTE 042 a quant à elle principalement inclue des patients issus de l'Asie du Sud, du Pacifique, de l'Europe de l'Est, de l'Amérique du Sud et 29% de patients issus de l'Asie de l'Est. L'accès aux soins, en particulier aux thérapies de type immunothérapie, dans les pays de KEYNOTE 042 était plus restreint et non optimal, ce qui peut expliquer le faible pourcentage de patients (20% dans l'étude KEYNOTE 042 contre 64% dans l'étude KEYNOTE 024) ayant reçu une immunothérapie en deuxième ligne de traitement, avec une répercussion sur la survie globale des patients en faveur de l'étude KEYNOTE 024.

Concernant notre étude, les différences retrouvées avec la littérature peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs : un des premiers facteurs est la petite taille de l'échantillon de patients, conférant à notre étude une faible puissance et un risque de faux négatifs important. Néanmoins, d'autres facteurs peuvent expliquer ces différences.

Tout d'abord, la sélection de la population initiale était très différente selon l'étude. En effet, les essais cliniques incluent généralement des patients plus jeunes et en meilleur état général que les patients rencontrés en hospitalisation de jour ou conventionnelle. Les patients inclus dans ces essais étaient tous PS 0 ou 1, alors que notre étude incluait 2 patients avec un PS 2 et 3 patients avec un PS 3. De plus, les patients inclus dans les études devaient pouvoir attendre le délai nécessaire à la relecture centralisée des échantillons tumoraux, qui prend en général environ 4 semaines. Ceci a pour conséquence de sélectionner des patients dont la tumeur est peu symptomatique et n'évolue pas trop rapidement, alors que notre étude n'a pas nécessité de telles restrictions. Dans le même esprit, les patients ayant une espérance de vie inférieure à trois mois étaient exclus des études randomisées, ce qui conduit à ne pas inclure les patients ayant une maladie très avancée ou très symptomatique, alors que ce paramètre était moins souvent considéré en vie réelle. On constate ainsi que près d'un tiers des patients inclus dans notre étude présentaient au moins 3 sites métastatiques, et qu'une même proportion de patients présentaient une dénutrition sévère à l'inclusion. Au total, les patients inclus dans notre étude présentaient vraisemblablement des critères pronostiques plus péjoratifs et une maladie plus grave que ceux des patients inclus en essai.

Par ailleurs, les patients nécessitant un traitement par corticoïdes ne sont pas inclus dans les essais thérapeutiques car leur prise, lorsqu'elle est supérieure à 10 mg /j, pourrait

influencer de façon négative la réponse immunitaire. Dans notre cohorte, 11 patients (23%) ont reçu une corticothérapie systémique > 10 mg/j à l'initiation ou au cours du traitement. Parmi ces patients, 9 (82%) ont présenté une progression (3 patients ont progressé sur le plan clinque avant même le premier scanner d'évaluation, 5 patients lors du premier scanner d'évaluation et 1 patient après le 2^{E} scanner). Seul 2 patients (18%) ont présenté une réponse partielle. Ces résultats laissent à supposer que l'administration de corticoïdes, à l'initiation ou au cours du traitement a pu affecter l'efficacité de l'immunothérapie.

Notre travail a mis en évidence toute la difficulté de l'évaluation tumorale radiologique sous inhibiteurs des points de contrôle, notamment due à l'observation de réponses atypiques, comme les pseudo-progressions ou les hyperprogressions. Les pseudo-progressions relèvent d'un phénomène décrit par l'augmentation initiale de la charge tumorale ou l'apparition de nouvelles lésions lors de l'instauration de l'immunothérapie avant une stabilité ou une réponse de la maladie lors des évaluations suivantes. Elles peuvent être expliquées par l'activation du système immunitaire et le recrutement des populations lymphocytaires au niveau des sites tumoraux. Les pseudo-progressions restent un phénomène rare, survenant chez 0.6 à 5.8 % des patients traités par immunothérapie pour un CBNPC (75). Dans notre étude, 8 patients ont été considérés comme progresseurs lors de la première évaluation radiologique et n'ont pas poursuivi le pembrolizumab. Il semble pertinent, pour ces patients de s'interroger sur la nature de leur progression et de se demander s'il ne s'agissait pas d'une pseudo-progression, considérée à tort comme une progression. Une évaluation radiologique plus rapprochée, après 2 nouvelles cures de pembrolizumab par exemple, aurait peut-être permis une meilleure évaluation de la situation. Néanmoins, la poursuite du pembrolizumab alors qu'il existe une progression au premier bilan radiologique expose au risque d'une dégradation de l'état général du patient et compromet le recours aux traitements ultérieurs. Cinq patients (10%) ont présenté, lors de la première évaluation radiologique, une réponse dissociée qui s'est avérée évoluer, lors de la deuxième évaluation radiologique, en réponse stable ou réponse partielle. Ces patients correspondent vraisemblablement aux vraies pseudo-progressions.

L'hyperprogression est caractérisée comme une progression majeure de la tumeur après initiation d'un traitement par immunothérapie. Cette hyperprogression est associée à une diminution de la survie globale (76). Champiat et al, ont proposé une définition radiologique de l'hyperprogression prenant en compte le taux de croissance tumorale (TGR) et définie comme une variation du TGR >= 2 fois la valeur de référence avant l'initiation du

traitement (77). Les facteurs, actuellement mis en évidence comme associés à la survenue d'une hyperprogression sont l'âge (> 65 ans), le nombre de sites métastatiques (>2), le statut mutationnel EGFR et l'amplification MDM2 (77). L'analyse de l'hyperprogression n'a pas pu être effectuée dans notre étude car la définition de l'hyperprogression requiert la disponibilité d'au moins deux scanners réalisés avant l'instauration de l'immunothérapie. Cependant, 3 patients (6.5%) ont présenté une progression clinique symptomatique, les ayant conduits à arrêter le traitement, après seulement une cure de pembrolizumab, faisant suspecter une possible hyperprogression. Ce chiffre reste néanmoins inférieur à celui du taux d'hyperprogression rapporté dans la littérature (14%), ce qui suggère que d'autres cas d'hyperprogression n'ont pas été identifiés. Ce résultat souligne ainsi la difficulté à identifier les hyperprogressions et la nécessité de développer des définitions alternatives pouvant être utilisées en routine clinique.

Trois facteurs ont été mis en avant de façon significative au cours des analyses en analyse univariée sur la SG : le type histologique (carcinome indifférencié) et les caractéristiques tumorales dont le diamètre de la plus grande lésion et la présence de métastases cérébrales. Concernant le type histologique, dans la mesure où un seul patient était porteur d'un carcinome indifférencié (2%), il est tout à fait possible que ce résultat soit le fruit du hasard. Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence. Yang et al. ont démontré dans une méta-analyse l'impact favorable de l'histologie non-épidermoïde sur la survie globale sous immunothérapie (78). Cependant, au vu de notre connaissance actuelle, il n'existe pas de lien établi dans la littérature entre la présence d'un carcinome indifférencié et l'amélioration de la survie globale. Dans l'étude KEYNOTE 024 par exemple, les patients étaient simplement séparés en 2 groupes histologiques : carcinome épidermoïde versus non épidermoïde.

Dans notre étude, l'absence de métastases cérébrales était associée, après analyse univariée sur le SG, à une amélioration de la SG (HR 4.37 IC95% 1.04-18.41 p <0.04). Ce résultat diffère de ceux rapportés dans la littérature. Rappelons que les patients avec des métastases cérébrales non prétraitées (par chirurgie ou radiothérapie) étaient exclus des grands essais prospectifs, car plus à risque de complication en cas de progression, de pseudoprogression et d'hyperprogression. De plus, la corticothérapie associée à la présence de métastases cérébrales non traitées entrave l'initiation du traitement par immunothérapie. Par ailleurs, il s'agit d'un critère d'exclusion classique de nombreux essais. Gauvain et al n'avaient pas retrouvé de différence d'efficacité des anti-PD1 concernant la présence de

métastases cérébrales, avec une activité intracérébrale et extra cérébrale comparable du nivolumab et une tolérance de l'immunothérapie similaire pour les patients avec ou sans métastases cérébrales (79). Jiang et al n'avaient également pas mis en évidence de différence significative sur la SG et sur la SSP chez les patients traités par anti-PD1/PD-L1, qu'il y ait ou non des métastases cérébrales (55). Plus récemment, dans une étude évaluant la réponse à l'immunothérapie, chez des patients atteints d'un CBNPC porteurs de métastases cérébrales non prétraitées, Hendriks et al n'ont pas mis en évidence d'association entre la présence de métastases cérébrales et la réponse au traitement par immunothérapie (taux de réponse si présence de métastases cérébrales : 20,6%, sans métastases cérébrales : 22,7% p=0,484). Cette différence avec les précédents résultats publiés peut s'expliquer par le fait que parmi les patients présentant des métastases cérébrales avant le traitement (6 patients soit 12,5%), 5 patients (10,4%) ont bénéficié d'une corticothérapie systémique >10 mg/jour et que 4 (80%) de ces mêmes patients traités par corticoïdes ont progressé lors de la première évaluation radiologique, soulignant une nouvelle fois le fait d'un effet possiblement délétère de la corticothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie. Cela aura pu, en conséquent, augmenter,la SG dans le groupe de patients ne présentant pas de métastases cérébrales. De même, dans notre analyse, la présence de métastases hépatiques, n'a pas été associée de façon significative à une diminution de la SG contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature (32,56).

Dans notre étude, nous avons observé que la taille tumorale était négativement corrélée à la survie sous pembrolizumab en 1ère ligne de traitement (HR=1,04 IC 95% : 1,04-1,08 p=0,04 par mm supplémentaire). La taille tumorale, et plus largement la charge tumorale, qui inclut tous les sites tumoraux, pourrait être associée à une moindre efficacité de l'immunothérapie dans la mesure où le système immunitaire pourrait être « numériquement » débordé face à une masse tumorale trop importante. Katsurada et al. ont montré que les patients atteints de CBNPC dont la taille tumorale dépassait 100mm avaient une moins bonne survie sans progression et survie globale que les autres (80). Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré que le volume métabolique tumoral évalué par PET-scanner, qui peut être considéré comme une approximation de la charge tumorale, était corrélé à un moindre bénéfice de l'immunothérapie dans le mélanome. Il est néanmoins difficile de dire si ces résultats révèlent le caractère pronostique ou prédictif de la taille tumorale, ce que seule une étude avec un groupe contrôle de patients par exemple traités par chimiothérapie permettrait de savoir.

En ce qui concerne les paramètres biologiques, notre étude n'a pas retrouvé d'association significative positive sur la survie globale en fonction des marqueurs biologiques de l'inflammation (LDH, CRP, dNLR). Ces facteurs ont été considérés comme facteurs pronostiques du cancer dans des études majoritairement rétrospectives (81). Mezquita et al., avaient rapporté dans leur étude, qu'un dNLR supérieur à 3 ainsi qu'un LDH supérieur à la normale (soit un score LIPI >1) étaient des facteurs indépendants associés à la survie globale (70). Notre travail n'a pas mis en évidence de corrélation négative entre la présence d'un score LIPI >1 et la SG, lors de l'analyse univariée. Cependant, on peut noter que parmi les 19 patients ayant un score LIPI de 0 ou 1, 13 patients poursuivaient encore le pembrolizumab au moment de l'analyse. L'influence d'une albuminémie < 30g/L n'a pas été démontrée de façon significative sur la SG, bien qu'il existe une tendance non significative ($p<0.09$).

Concernant les autres paramètres ayant pu influencer la survie globale, ils ne semblent pas significatifs lors de l'analyse univariée sur la SG.

La prise d'antibiotique dans le mois avant ou les deux mois après l'initiation du traitement n'était pas significative ($p<0.31$), bien qu'une étude ait démontré un impact négatif sur la survie sans progression et la survie globale des patients en modifiant le microbiote intestinal (64). La dénutrition, évaluée par l'albumine, la pré-alubmine, la CRP et le score SEFI, ne sont pas apparus comme des critères significatifs influençant la SG. Dumenil et al, en 2018, dans une étude rétrospective menée sur 67 patients traités par nivolumab dans le CBNPC n'avait également pas retrouvé de lien entre le statut nutritionnel et les résultats sur la SG ou la SSP (82).

Dans les études, le statut non fumeur était associé à une moins bonne réponse à l'immunothérapie, même chez les patients exprimant PD-L1. Cela s'explique par la haute charge mutationnelle induite par le tabac et la création de néo antigènes tumoraux augmentant l'immunogénicité tumorale et la réponse à l'immunothérapie. L'étude KEYNOTE 001 avant mis en évidence une amélioration de la SG après pembrolizumab en faveur des patients tabagiques actifs ou sevrés (32). Les résultats de notre étude ne retrouvent pas de bénéfice sur la SG ($p=0.21$) en fonction du statut tabagique. Cependant, lors de l'inclusion initiale des patients dans notre étude, nous avons très probablement exclus, de manière indirecte, une partie des patients non fumeurs, porteurs de mutations et relevant non pas de d'une immunothérapie mais de thérapies ciblées.

Dans le CBNPC, les altérations moléculaires les plus décrites dans la littérature sont les mutations KRAS (fréquence moyenne de 20% à 30%). Notre étude en comprenait 7 (14.5%). De récentes études ont illustré le rôle de la mutation STK11 comme responsable d'un mécanisme de résistance aux traitements par anti-PD1 au sein des adénocarcinomes mutés KRAS (57). De par la faible proportion de patients inclus dans notre étude avec une mutation KRAS, il est probable que les patients avec une double mutation KRAS-STK11 n'aient pas été orientés vers un traitement par pembrolizumab, car risque de résistance, et aient contribué à une sous-représentation de la population avec une mutation KRAS dans notre étude.

Notre population comptait également un plus faible taux de patients ayant une mutation EGFR que celui rapporté dans la littérature. Cela s'explique en grande partie par le fait que ces patients mutés étaient directement traités par TKI en première ligne de traitement et non par pembrolizumab. De plus, il n'existe à ce jour aucune donnée sur l'efficacité du pembrolizumab en première ligne chez des patients avec une mutation EGFR, ces derniers étant systématiquement exclus des études. L'étude KEYNOTE 010, n'avait pas montré de bénéfice significatif , en SG, chez les patients traités par pembrolizumab comparativement au docetaxel pour les CBNPC avec présence d'une mutation EGFR (33). Nos résultats, de par le faible effectif de patients EGFR mutés, ne nous ont pas permis de mettre en évidence un lien significatif entre la présence d'une mutation EGFR et une éventuelle influence négative sur la SG.

L'altération moléculaire la plus exprimée dans notre étude était la présence d'une surexpression et/ou mutation de MET (10 patients soit 21%) dont 1 seul patient avec une mutation de l'exon 14 de MET. Parmi ces patients, 5 étaient en réponse partielle sous pembrolizumab et 5 patients ont progressé (3 lors de la première évaluation radiologique, dont le patient avec la mutation de l'exon 14, et 2 après 9 et 13 cures de pembrolizumab). Certaines études rapportent une corrélation entre l'expression de MET et l'expression de PD-L1 (83). Cependant, la réponse à l'immunothérapie de ces patients est actuellement peu décrite et mal connue.

Enfin, nous avons analysé la tolérance du pembrolizumab, avec l'évaluation des effets indésirables d'origine immunologique (EILI) observés. Les effets indésirables d'origine immunologique les plus décrits dans la littérature lors de l'administration d'un anti PD1/PD-L1 sont la fatigue, touchant 16 à 37 % des patients, puis viennent les symptômes cutanés (rash, prurit) puis les dysthyroïdies et les symptômes respiratoires (toux, essoufflement). Les

symptômes digestifs semblent moins fréquents lors de l'administration des anti PD-L1 que des anti-CTLA4 (84). Dans notre étude 13 patients (28%) ont présenté des EILI de grade 1 ou 2 et 2 patients (4.3%) ont présenté des EILI de grade 3. Ces résultats sont inférieurs à ceux décrits dans la littérature, notamment concernant l'asthénie qui est un des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'administration d'une immunothérapie. Cela peut s'expliquer par le fait que l'asthénie est probablement sous-estimée lors de l'interrogatoire du patient en HDJ. La cotation du grade d'asthénie est une donnée subjective laissée à l'appréciation de l'examinateur, ce qui peut fausser les données et engendrer une sous-estimation de cette dernière. D'une façon générale, les EI sont très souvent sous-estimés, en nombre et en intensité, dans les études rétrospectives et ces résultats reflètent donc plus vraisemblablement la survenue des EI les plus marquants.

Les principales limites de notre étude sont le faible effectif de patients inclus, conférant à l'étude une faible puissance avec un risque de faux négatifs important et le caractère rétrospectif de l'étude. Le fait que relativement peu de patients reçoivent du pembrolizumab en 1^{e} ligne de traitement s'explique par le fait qu'il n'ait eu l'AMM que depuis début 2017. Les centres hospitaliers universitaires n'ont pu le prescrire que plus tard et la modification des pratiques hospitalières avant d'administrer le pembrolizumab en 1^{e} ligne, a pu majorer le délai de mise en place du traitement, notamment avec l'obligation de la détermination du statut PD-L1 avant prescription. Néanmoins, le caractère multicentrique de l'étude nous a permis de compenser en partie cet écueil. Par ailleurs, il existe à l'heure actuelle encore très peu d'études sur l'efficacité du pembrolizumab en 1ère ligne de traitement des CBNPC. Une étude , récemment publiée par Velcheti et al. (Immunotherapy 2019) et a utilisé les technologies d'intelligence artificielle et de machine learning, à travers le programme FlatIron™, pour extraire les données issues de 386 patients traités en vie réelle. De par son design, cette étude ne s'intéressait qu'au temps sous traitement et n'abordait pas les questions de survie globale et de facteurs prédictifs de bénéfice lié à l'immunothérapie. Il existe donc encore très peu de données sur l'utilisation du pembrolizumab en vie réelle dans cette indication.

Concernant les facteurs prédictifs influençant la SG, les analyses ont été réalisées en univarié, avec des résultats uniquement exploratoires, nécessitant une validation par analyses multivariées. Ces dernières n'ont pu être réalisées dans notre étude car le faible pourcentage d'événements ne lui conférait pas une puissance statistique suffisante. Le caractère rétrospectif de l'analyse fait également partie des limites de notre étude, avec quelques

données manquantes au moment de l'analyse, notamment concernant les toxicités, réalisées à partir des données transmises dans les courriers des patients lors de leur passage en HDJ. Il en est de même concernant l'interprétation des résultats radiologiques, effectuée par les investigateurs locaux, qui a pu induire une certaine hétérogénéité. Toutefois, toutes les études de vie réelle sont soumises à ce type de biais, et nous avons choisi pour le contourner, d'utiliser la survie globale comme critère de jugement principal, puisqu'il s'agit d'un critère incontestable, non soumis aux variations individuelles de l'analyse radiologique.

5. CONCLUSION

Cette étude de données en vie réelle a inclus 48 patients, atteints d'un CBNPC de stade avancé, traités en première ligne par pembrolizumab. La médiane de survie globale sous pembrolizumab était de 16,1 mois (IC 95% : 16,1 -non atteint), la médiane de survie sans progression était de 16,1 mois, (IC 95% : 5,4- non atteint) et le taux de réponse était de 33,3%. Ces résultats semblent légèrement inférieurs à ceux rapportés dans la littérature, reflétant probablement que cette étude est réalisée en vie réelle, avec inclusion de patients de moins bon pronostic que ceux inclus dans les grands essais. Néanmoins, ces résultats confirment l'intérêt et le bénéfice de l'immunothérapie en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé. Par ailleurs, nous avons identifié certains facteurs prédictifs qui pourraient permettre de sélectionner les patients pouvant tirer le plus grand bénéfice de l'immunothérapie et qui méritent d'être validés dans d'autres études.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet]. 2019 [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales

2. Institut national du cancer. Le cancer du poumon [Internet]. 2019 [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon

3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. janv 2016;11(1):39-51.

4. American cancer society. About non-small cell lung cancer [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf

5. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. mai 2013;143(5 Suppl):e78S-e92S.

6. Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Souquet P-J. Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. nov 2015;7(4):285-9.

7. Vineis P, Airoldi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. BMJ. 5 févr 2005;330(7486):277.

8. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. BMJ. 18 oct 1997;315(7114):980-8.

9. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ. 5 août 2000;321(7257):323-9.

10. Melloni B, Vergnenègre A, Lagrange P, Bonnaud F. [Radon and domestic exposure]. Rev Mal Respir. déc 2000;17(6):1061-71.

11. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer. 1 janv 1995;75(1 Suppl):191-202.

12. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik H, Lemée J-M et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). J Clin Oncol. 2013 [cité 8 juill 2019]; no. 15_suppl (May 20, 2013) 8000-8000. Disponible sur: https://scinapse.io/papers/2183700222

13. Mazières J. Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. sept 2014;6(4):305-10.

14. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J-C. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. Clin Cancer Res. 1 mai 2012;18(9):2443-51.

15. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv192-237.

16. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet. 2 juin 2001;357(9270):1777-89.

17. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology. mai 2007;121(1):1-14.

18. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. Nat Rev Immunol. oct 2006;6(10):715-27.

19. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. 21 déc 2011;480(7378):480-9.

20. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer. janv 2004;4(1):11-22.

21. Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). Proc R Soc Med. 1910;3(Surg Sect):1-48.

22. Mathé G, Schwarzenberg L, Halle-Pannenko O, Simmler MC. Discussion paper: experimental and clinical immunopharmacology data applicable to cancer immunotherapy. Ann N Y Acad Sci. 1976;277(00):467-84.

23. Alexandroff AB, Nicholson S, Patel PM, Jackson AM. Recent advances in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer. Immunotherapy. juill 2010;2(4):551-60.

24. 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.

25. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. Ann Surg. sept 1998;228(3):307-19.

26. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 25 juill 2013;39(1):1-10.

27. Chen R, Peng P-C, Wen B, Li F-Y, Xie S, Chen G, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transl Oncol. févr 2016;9(1):32-40.

28. Duruisseaux M, Rouquette I, Adam J, Cortot A, Cazes A, Gibault L, et al. Efficacité des inhibiteurs du checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1 et testing PD-L1 dans les cancers thoraciques. Ann Pathol [Internet]. 2017 [cité 8 juill 2019]; 37(1):61-78. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/1104405

29. Champiat S, Marabelle A. Checkpoint immunologique comme cible thérapeutique. Oncologie. 1 sept 2015;17(9):354-71.

30. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. Oncologist. 2008;13 Suppl 4:2-9.

31. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 22 mars 2012;12(4):252-64.

32. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 21 mai 2015;372(21):2018-28.

33. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.

34. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 10 janv 2002;346(2):92-8.

35. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. Oncologist. mai 2009;14(5):497-510.

36. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol. 1 oct 2008;26(28):4617-25.

37. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus Platinum as the First-Line Treatment Option for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One [Internet]. 2012 [cité 9 juill 2019];7(5):e37229. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355109/

38. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 28 juin 2012;366(26):2455-65.

39. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 22 oct 2015;373(17):1627-39.

40. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 9 juill 2015;373(2):123-35.

41. 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.

42. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2019 [cité 5 avr 2019];393(10183):1819-30. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32409-7/abstract

43. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 16 avr 2018 [cité 14 juin 2019]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005

44. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 21 janv 2017;389(10066):255-65.

45. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Medi. 16 nov 2017;377(20):1919-29.

46. Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. J Transl Med. 28 nov 2011;9:204.

47. Johnson SK, Kerr KM, Chapman AD, Kennedy MM, King G, Cockburn JS, et al. Immune cell infiltrates and prognosis in primary carcinoma of the lung. Lung Cancer. janv 2000;27(1):27-35.

48. Zeid NA, Muller HK. S100 positive dendritic cells in human lung tumors associated with cell differentiation and enhanced survival. Pathology. oct 1993;25(4):338-43.

49. Fulop T, Larbi A, Kotb R, Pawelec G. Immunology of aging and cancer development. Interdiscip Top Gerontol. 2013;38:38-48.

50. Perier-Muzet M, Gatt E, Péron J, Falandry C, Amini-Adlé M, Thomas L, et al. Association of Immunotherapy With Overall Survival in Elderly Patients With Melanoma. JAMA Dermatol. 01 2018;154(1):82-7.

51. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst. juill 1980;65(1):25-32.

52. Wong A, Williams M, Milne D, Morris K, Lau P, Spruyt O, et al. Clinical and palliative care outcomes for patients of poor performance status treated with antiprogrammed death-1 monoclonal antibodies for advanced melanoma. Asia Pac J Clin Oncol. déc 2017;13(6):385-90.

53. Aussedat PH, Tomasini P, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Loundou A, Grangeon M, et al. Évaluation des facteurs cliniques prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules. Revue des Maladies Respiratoires. 1 janv 2019;36(Suppl):A114.

54. Davis AA, Chae YK, Agte S, Pan A, Mohindra NA, Villaflor VM, et al. Association of tumor mutational burden with smoking and mutation status in non-small cell lung cancer (NSCLC). JCO. 1 mars 2017;35(7_suppl):24-24.

55. Jiang T, Liu H, Qiao M, Li X, Zhao C, Su C, et al. Impact of Clinicopathologic Features on the Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Previously Treated Non-small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2018;19(2):e177-84.

56. Facchinetti F, Veneziani M, Buti S, Gelsomino F, Squadrilli A, Bordi P, et al. Clinical and hematologic parameters address the outcomes of non-small-cell lung cancer patients treated with nivolumab. Immunotherapy. 2018;10(8):681-94.

57. Dong Z-Y, Zhong W-Z, Zhang X-C, Su J, Xie Z, Liu S-Y, et al. Potential Predictive Value of TP53 and KRAS Mutation Status for Response to PD-1 Blockade Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 15 juin 2017;23(12):3012-24.

58. Skoulidis F, Carter BW, Zhang J, Wistuba II, Papadimitrakopoulou V, Heymach J. Association of STK11/LKB1 mutations with primary resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in PD-L1 positive non-squamous NSCLC. J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15_suppl):9028-9028.

59. Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. J Clin Invest. sept 2015;125(9):3413-21.

60. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. J Clin Oncol. 1 mars 2018;36(7):633-41.

61. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. Eur J Cancer. juill 2019;116:137-47.

62. Tamiya A, Tamiya M, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, Isa S-I, et al. Correlation of Radiation Pneumonitis History Before Nivolumab with Onset of Interstitial Lung Disease and Progression-free Survival of Patients with Pre-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Anticancer Res. 2017;37(9):5199-205.

63. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. Lancet Oncol. 2017;18(7):895-903.

64. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 5 janv 2018;359(6371):91-7.

65. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer. 16 mars 2010;102(6):966-71.

66. Marchal T, Royer-Garabige V, Raynard B, Girard N. Impact du statut nutritionnel sur l'efficacité et la tolérance du NIVOLUMAB dans les cancers broncho-pulmonaires. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 mars 2019;33(1):77-8.

67. Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes. Prise en charge du risque nutritionnel et de la dénutrition chez le patient atteint de cancer [Internet]. 2015 [cité date]. Disponible sur: https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2018/11/BPA-1501DENUT.pdf

68. Thibault R, Goujon N, Le Gallic E, Clairand R, Sébille V, Vibert J, et al. Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake: a prospective study in patients nutritionally at-risk. Clin Nutr. avr 2009;28(2):134-40.

69. Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, Battaglia A, Scimone A, Berenato R, et al. Baseline neutrophilia, derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and outcome in non small cell lung cancer (NSCLC) treated with Nivolumab or Docetaxel. J Cell Physiol. oct 2018;233(10):6337-43.

70. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 1 mars 2018;4(3):351-7.

71. Chen Y-M. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment. J Chin Med Assoc. janv 2017;80(1):7-14.

72. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-386.

73. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. juill 2015;1(4):505-27.

74. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, de Alwis DP, Chen C, Tice MAB, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. Ann Oncol. juin 2017;28(6):1388-98.

75. Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. Int Immunopharmacol. mai 2018;58:125-35.

76. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonnier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. JAMA Oncol. 1 nov 2018;4(11):1543-52.

77. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res. 15 2017;23(8):1920-8.

78. Yang Y, Pang Z, Ding N, Dong W, Ma W, Li Y, et al. The efficacy and potential predictive factors of PD-1/PD-L1 blockades in epithelial carcinoma patients: a systematic review and meta analysis. Oncotarget. 15 août 2016;7(45):74350-61.

79. Gauvain C, Vauléon E, Chouaid C, Le Rhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. Lung Cancer. 2018;116:62-6.

80. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, Kiriu T, Furukawa K, Koyama K, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Anticancer Res. févr 2019;39(2):815-25.

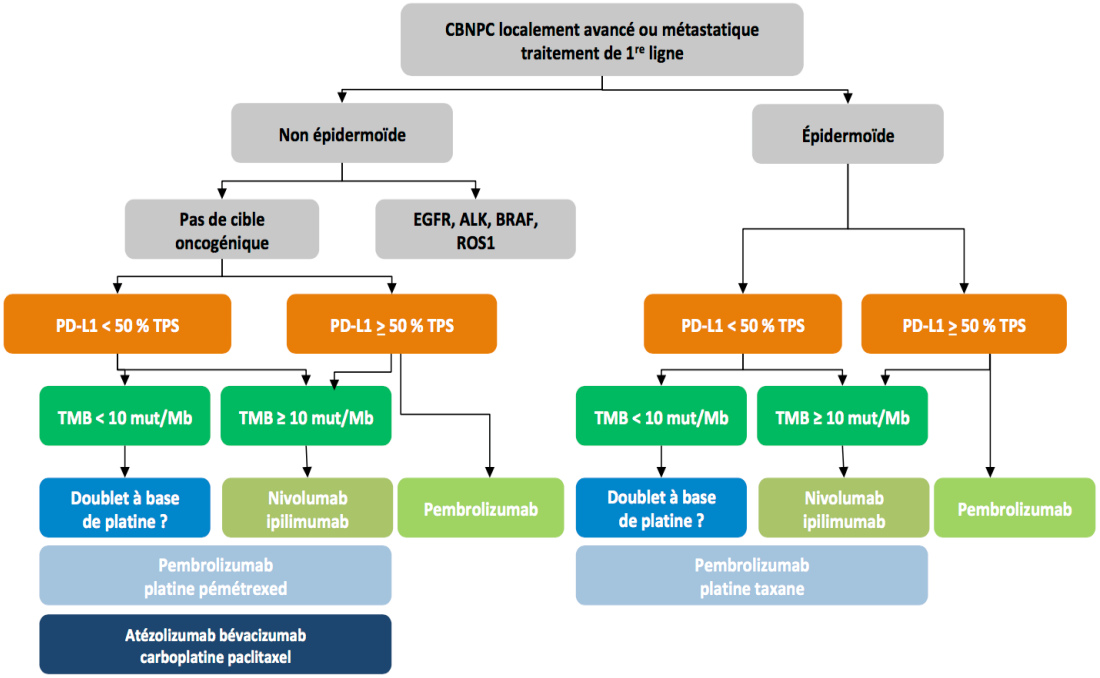
81. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev. août 2013;39(5):534-40.

82. Dumenil C, Massiani M-A, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, et al. Clinical factors associated with early progression and grade 3-4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. PLoS ONE. 2018;13(4):e0195945.

83. Kammerer-Jacquet S-F, Medane S, Bensalah K, Bernhard J-C, Yacoub M, Dupuis F, et al. Correlation of c-MET Expression with PD-L1 Expression in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated by Sunitinib First-Line Therapy. Target Oncol. 2017;12(4):487-94.

84. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.

ANNEXES



Congrès américain en oncologie clinique 2018 - D'après Peters S ; Educational Session, actualisée

VU

NANCY, le **02 juillet 2019**
Le Président de Thèse

Professeur François CHABOT

NANCY, le **11 juillet 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10780**

NANCY, le **12 juillet 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE:

Introduction : L'activité antitumorale et l'efficacité du pembrolizumab, en première ligne, dans les carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade avancé chez les patients avec un score PD-L1>50% a été démontrée dans les grands essais KEYNOTE 024 et KEYNOTE 042, en augmentant la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) en comparaison à la chimiothérapie. Cependant, les patients sélectionnés dans ces essais cliniques ne reflètent pas toujours la pratique clinique quotidienne.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du pembrolizumab en première ligne, en vie réelle, par mesure de la SG. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les taux de réponse, la SSP, la tolérance et la recherche de facteurs prédictifs d'efficacité.
Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, menée entre le service d'Oncologie Thoracique du CHU de Lille et le service de Pneumologie du CHU de Nancy.

Résultats : Entre juillet 2017 et mai 2019, 48 patients, avec un score PD-L1 > 50% ont été inclus. La médiane de SG était de 16,1 mois (IC 95% : 16.1-non atteint). La survie globale à 1 an était de 72,5 % (IC95% 57,9%-90,7%). La médiane de SSP était de 16,1 mois (IC 95% : 5,4-non atteint). Le taux de réponse était de 33,3%. 30,4% des patients inclus ont présenté au moins un effet indésirable lié à l'immunothérapie (EILI) dont une proportion de 4,3% d'EILI de grade 3 ou 4. L'analyse univariée a retrouvé une augmentation significative de la SG en cas de diamètre de la plus grande lésion inférieur à 60 mm (p=0.04) et en cas d'absence de métastases cérébrales (p=0.04).

Conclusion : L'analyse de l'efficacité du pembrolizumab, à partir de données de vie réelle, a retrouvé des données légèrement inférieures à celles rapportées dans les grands essais cliniques, reflétant l'inclusion, en vie réelle, de patients de moins bon pronostic comparativement aux patients inclus dans les essais. Certains facteurs prédictifs de réponse au pembrolizumab ont été identifiés et mériteraient une validation dans d'autres études afin de mieux sélectionner les patients pouvant tirer le plus grand bénéfice de l'immunothérapie.

TITRE EN ANGLAIS: Evaluation of immunotherapy efficacy, in real life, in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with pembrolizumab on the first line.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2019

MOTS CLES: CANCER BRONCHIQUE, IMMUNOTHERAPIE, PEMBROLIZUMAB, VIE REELLE.

INTITULE ET ADRESSE:

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex