



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Activité du nerf Vague dans le cancer broncho-pulmonaire
métastatique, impact sur l'efficacité et la tolérance de
l'immunothérapie**

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2018 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Lise Matton

JURY

Président :

Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Y. GIDRON

Monsieur le Professeur A. CORTOT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur X. DHALLUIN

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

ECG : électrocardiogramme

EGFR : Epidermal growth factor receptor

FGFR : Fibroblast growth factor receptor

HR : Hazard ratio

HRV : Heart rate variability

IC : Intervalle de confiance

IL : interleukine

irRC : Immune-Related Response Criteria

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

MET : Mesenchymal epithelial transition factor

NF-KappaB : Nuclear factor-KappaB

OS : Overall survival

PD-1 : Programmed Cell Death 1

PDL-1 : Programmed Cell Death Ligand 1

PFS : Progression-free survival

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RMSDD : Root mean square of successive differences in R-R intervals

SDNN : Index standard déviation of all the NN intervals

TKI : Tyrosine kinase inhibitor

TNF : Tumor necrosis factor

Table des matières

1. INTRODUCTION	2
1.1. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire	2
1.1.1. Epidémiologie du cancer broncho-pulmonaire.....	2
1.1.2. Bases de la cancérogenèse.....	2
1.1.3. Inflammation et cancer.....	4
1.2. Action du nerf Vague.....	5
1.2.1. Physiologie du nerf vague.....	5
1.2.2. Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague	6
1.2.3. Nerf vague et cancer.....	7
1.2.4. Approche de l'activité vagale par l'exploration du système cardiovasculaire ...	7
1.3. Généralités sur l'immunothérapie.....	8
1.3.1. Principes	8
1.3.2. Place actuelle dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire	9
1.4. Objectifs de l'étude.....	10
2. MATERIEL ET METHODES.....	11
2.1. Type d'étude.....	11
2.2. Population	11
2.2.1. Critères d'inclusion.....	11
2.2.2. Critères d'exclusion.....	12
2.3. Descriptif de l'étude	12
2.3.1. Collecte des données	12
2.4. Ethique.....	14
2.5. Analyse statistique	14
3. RESULTATS	15
3.1. Caractéristiques des patients.....	15
3.1.1. Flow chart	15
3.1.2. Caractéristiques générales de la population.....	16
3.2. Facteurs associés à l'activité du nerf vague.....	22
3.2.1. Caractéristiques du patient et de la tumeur	22
3.2.2. Facteurs modulant l'inflammation et l'activité cardiaque.....	24
3.3. Impact du nerf vague sur la réponse au traitement	25
3.3.1. Partie 1 : réponse à la 1 ^{ère} ligne de traitement.....	25
3.3.2. Partie 2 : réponse à l'immunothérapie	28

3.4. Impact du nerf vague sur la toxicité de l'immunothérapie	33
4. DISCUSSION.....	36
4.1. Critique des principaux résultats et comparaison aux données de la littérature	36
4.1.1. Population	36
4.1.2. Facteurs associés au nerf vague	37
4.1.3. Données de survie	39
4.1.4. Association aux toxicités de l'immunothérapie	42
4.2. Remarques méthodologiques	43
4.2.1. Validité externe	43
4.2.2. Validité interne	43
4.2.3. Evaluation de la variabilité du rythme cardiaque	45
4.3. Perspectives.....	47
5. CONCLUSIONS	48
6. ANNEXES.....	49
7. BIBLIOGRAPHIE	58

RESUME

Contexte La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a beaucoup évolué ces dernières années avec l'émergence de nouveaux traitements et notamment de l'immunothérapie, transformant son pronostic. Le nerf vague possède des propriétés anti-inflammatoires démontrées qui pourraient jouer un rôle dans l'évolution du cancer. L'objectif était d'évaluer l'activité du nerf vague en fonction des caractéristiques des patients atteints de CBNPC métastatique, son impact sur leur survie, la tolérance et l'efficacité de l'immunothérapie.

Méthode Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus d'une part des patients pris en charge en 1^{ère} ligne de traitement, et d'autre part des patients traités par immunothérapie, pour un CBNPC métastatique au Centre hospitalier régional universitaire de Lille. L'activité du nerf vague était évaluée par la mesure d'un index de variabilité du rythme cardiaque (HRV) sur un tracé d'électrocardiogramme.

Résultats Les données concernant 95 patients atteints de CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement et de 93 patients recevant une immunothérapie ont été analysées. L'activité vagale était associée à une amélioration de la survie globale chez les patients traités par immunothérapie, avec un Hazard Ratio à 0,750 [IC95% : 0,602-0,936], ($p = 0,011$), en analyse multivariée ajustée sur les principaux facteurs de confusion. Cette association avec la survie n'était pas retrouvée chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement. La taille initiale de la tumeur était la seule caractéristique tumorale pour laquelle une corrélation positive significative à l'activité vagale était retrouvée. Ni les caractéristiques cliniques du patient ni les toxicités liées à l'immunothérapie n'étaient associées à l'activité du nerf vague.

Conclusion L'activité vagale semble associée à une meilleure survie globale chez les patients pris en charge par immunothérapie pour un CBNPC métastatique.

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur le cancer broncho-pulmonaire

1.1.1. Epidémiologie du cancer broncho-pulmonaire

Le cancer du poumon est le 4ème cancer le plus fréquent en incidence en France, tous sexes confondus, avec près de 50 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2017 (1). Malgré des progrès thérapeutiques certains, la mortalité reste élevée avec plus de 30000 décès par an. Il s'agit de la 1^{ère} cause de décès par cancer chez l'homme, 3^{ème} chez la femme derrière le cancer du sein et le cancer colorectal (1).

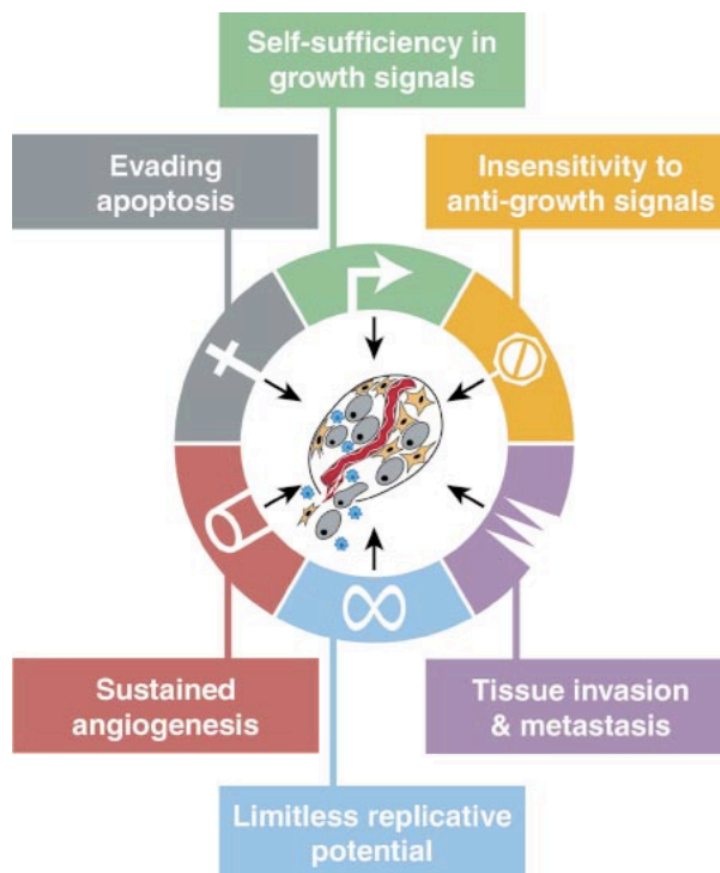
On distingue les cancers bronchiques à petites cellules, minoritaires (15%), des non à petites cellules divisés en différents sous-types histologiques qui sont essentiellement : adénocarcinome (50%), carcinome épidermoïde (30%), carcinome indifférencié à grandes cellules (15%) et carcinome sarcomatoïde (<5%) (2).

1.1.2. Bases de la cancérogenèse

Selon le modèle proposé par Hanahan et Weinberg, il est communément admis que la formation d'une cellule cancéreuse à partir d'une cellule somatique repose sur l'acquisition de six caractéristiques en plusieurs étapes intriquées (3). L'initiation constitue la première étape, sous l'action d'un agent carcinogène initiateur, des mutations apparaissent au sein de l'ADN de la cellule somatique. S'ensuit la promotion, c'est la prolifération clonale des cellules initiées induite par la surexpression d'oncogènes (RAS, MYC). Ensuite, la transformation cellulaire se produit. La cellule transformée acquiert des caractéristiques phénotypiques qui sont morphologiques, comme la capacité de prolifération sans influence de facteur de croissance, la perte d'inhibition de contact et de la nécessité d'un support d'ancrage, ainsi que des caractéristiques moléculaires avec l'activation de proto-oncogènes, gènes clés de la

signalisation cellulaire, et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur invalidant le phénomène apoptotique. La cellule acquiert également un pouvoir de réplication illimitée, via l'activation d'une télomérase, c'est l'immortalisation. Pour la progression, les cellules tumorales sont capables de devenir invasives et migrantes grâce à une transition épithéliale-mésenchymale qui entraîne une perte de cohésion intercellulaire et un remodelage de la matrice extracellulaire. Elles deviennent capables d'intravasation et d'extravasation, et sont ainsi circulantes et en mesure de constituer des métastases à distance. Un apport suffisant de nutriments et d'oxygène, assuré par une néo-angiogenèse encouragée par la cellule tumorale elle-même, est nécessaire à l'accomplissement de toutes ces étapes (Figure 1).

Figure 1. Caractéristiques acquises des cellules cancéreuses. The Hallmarks of Cancer, Hanahan and Weinberg et al., Cell 2000.



cellule tumorale génère le recrutement d'un certain nombre de cellules de l'immunité autour d'elle (mastocytes, macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles), par le biais de la production de médiateurs de l'inflammation (cytokines, chemokines, prostaglandines), composant une masse tumorale complexe et hétérogène (4)(6). Ce micro-environnement est favorable à la carcinogenèse et à la croissance tumorale, notamment grâce à l'action des médiateurs de l'inflammation qui y sont libérés. Il s'agit par exemple de l'interleukine(IL)-1béta qui joue un rôle dans l'angiogenèse, ou du tumor necrosis factor (TNF) alpha qui par l'intermédiaire de son action sur le NF-kappaB (facteur de transcription) agit sur la régulation de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et inactive l'apoptose (7)(8)(9).

De plus, l'inflammation favorise des réactions chimiques comme le stress oxydatif avec production de radicaux libres responsables d'altérations de l'ADN, mais également des modifications de la régulation de la transcription et de l'expression des protéines de signal cellulaire et de l'apoptose (10)(11).

Enfin, la dissémination métastatique serait sous l'influence de cytokines mais également de neurotransmetteurs tels que les catécholamines (12).

1.2. Action du nerf Vague

1.2.1. Physiologie du nerf vague

Le système nerveux autonome a un rôle de régulation de la vie « végétative », inconsciente. Il fonctionne de manière involontaire en s'appuyant sur le système nerveux sympathique et parasympathique, classiquement antagonistes, pour coordonner le fonctionnement autonome de chaque organe de manière harmonieuse (13). Le nerf vague, ou Xème nerf crânien, est un nerf mixte, à la fois sensitif et moteur, somatique et végétatif. Il appartient au système nerveux parasympathique. Ses fibres

efférentes (motrices) naissent du noyau dorsal du X dans le tronc cérébral pour rejoindre la paroi des viscères abdomino-thoraciques qu'il innerve : poumons, cœur, foie, reins, intestins, pancréas. Ses fibres afférentes (sensitives) innervent à la fois la peau, les muscles, les articulations, et les viscères (poumons, cœur, foie...) (14).

Son action est médiée par la libération de neurotransmetteurs. De façon schématique et simplifiée, le neurotransmetteur essentiel retrouvé au niveau des neurones du système parasympathique est l'acétylcholine, bien que l'on puisse également le retrouver dans une moindre mesure au sein du système nerveux sympathique, qui exerce un effet muscarinique ou nicotinique selon le récepteur sur lequel porte son action.

1.2.2. Propriétés anti-inflammatoires du nerf vague

Il est proposé un modèle de « réflexe inflammatoire », impliquant une communication entre le système immunitaire et le système nerveux, dans lequel le nerf vague joue un rôle majeur : la stimulation des afférences vagales périphériques par un processus inflammatoire va stimuler les efférences vagales afin d'obtenir un effet anti-inflammatoire. Lors d'une agression de l'organisme, la libération de cytokines pro-inflammatoires dans les tissus périphériques peut activer les afférences vagales (15). Celles-ci vont agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et entraîner la libération de glucocorticoïdes aux propriétés anti-inflammatoires (16). Par ailleurs, les efférences vagales peuvent également exercer une action anti-inflammatoire médiée par l'acétylcholine qui, en agissant sur des récepteurs nicotiques des macrophages, inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la carcinogenèse telles que décrites précédemment (IL-1bêta, IL-6, TNF) (17). Une activité parasympathique importante serait également négativement corrélée au stress oxydatif (18).

1.2.3. Nerf vague et cancer

Au vu du rôle majeur de l'inflammation dans la carcinogenèse et des propriétés anti-inflammatoires du nerf vague, des études ont suggéré que celui-ci pouvait avoir un rôle dans l'évolution et le pronostic du cancer (19)(20). La vagotomie était d'ailleurs associée à une dissémination métastatique pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénale plus importante chez l'animal après injection de cellules dérivées de cancer du sein (21). Dans leurs études, De Couck, Gidron et al. montraient que dans le cancer de la prostate, l'HRV était inversement lié au taux de PSA à 6 et 24 mois, et que chez les patients atteints de cancer pancréatique métastatique ou de CBNPC métastatique et âgés de moins de 65 ans, l'HRV était prédictif de la durée de survie (22)(23).

1.2.4. Approche de l'activité vagale par l'exploration du système cardiovasculaire

Au niveau cardiaque, il existe des variations physiologiques de l'activité sinusale, se traduisant par des variations de rythme, donc de la durée des cycles cardiaques. Le système nerveux autonome est à l'origine de cette variabilité, avec une activité sympathique réflexe et antagoniste de l'activité parasympathique (24). Au repos, les variations à hautes fréquences du rythme cardiaque sont principalement sous l'influence du tonus vagal (25)(26).

L'étude de la variabilité du rythme cardiaque revient à étudier l'interaction sympathique – parasympathique de façon relativement simple et non invasive. L'index de variabilité du rythme cardiaque, ou Heart Rate Variability (HRV), correspond aux différences de durées des intervalles R-R successifs. Il est bien corrélé à l'activité parasympathique (27). Il existe de nombreuses méthodes pour étudier la variabilité du rythme cardiaque, basées sur une analyse spectrale (association de spectres de fréquences au tonus sympathique ou parasympathique) ou temporelle (étude d'index de variabilité du

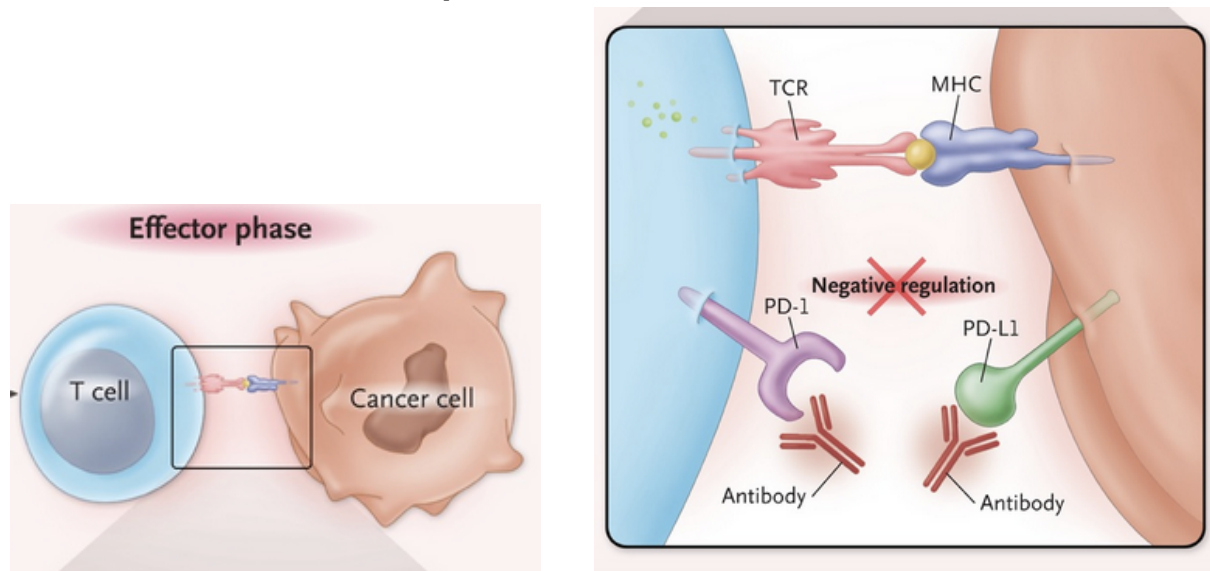
rythme cardiaque). Nous retiendrons notamment le SDNN index, exprimé en millisecondes, qui est la moyenne des écart-types des espaces R-R calculés sur une période donnée. Il est sensible aux hautes fréquences et un bon reflet de l'équilibre entre système nerveux sympathique et para-sympathique (28)(29).

1.3. Généralités sur l'immunothérapie

1.3.1. Principes

Le traitement par immunothérapie ne cible pas directement la cellule tumorale mais le système immunitaire de l'hôte : il tente d'induire ou de restaurer une réponse lymphocytaire T cytotoxique afin de réduire, voire d'éliminer la tumeur. Le développement de ce type de traitement dans le cancer broncho-pulmonaire a d'abord concerné les inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1. PD-L1 est une protéine exprimée à la surface de la cellule tumorale, alors que son récepteur, PD-1, est exprimé à la surface du lymphocyte T cytotoxique. La sur-expression de PD-L1 par la cellule tumorale est à l'origine d'une tolérance du système immunitaire (30). Il s'agit en effet de molécules de co-inhibition, l'interaction entre le ligand et son récepteur conduit à un rétrocontrôle négatif sur la réponse immunitaire en inhibant l'activité du lymphocyte T cytotoxique, et donc à une tolérance du système immunitaire. Les anticorps dirigés contre le PD-1 ou le PD-L1 permettent l'action du lymphocyte T activé dirigée contre la cellule tumorale (Figure 3) (31).

Figure 3. Restauration de l'immunité anti-tumorale spécifique par action de l'immunothérapie sur la voie du PD1 – PD-L1.



1.3.2. Place actuelle dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire

Le traitement du cancer broncho-pulmonaire métastatique repose depuis plus de deux décennies sur le doublet de chimiothérapie associant un sel de platine et un agent cytotoxique (32). L'identification d'altérations moléculaires associée au concept d'addiction à l'oncogène ont marqué un tournant dans la prise en charge de ces cancers, avec le développement des thérapeutiques ciblées, axées sur le blocage des voies oncogéniques qui en résulte (33). Cependant, cela ne concerne qu'une proportion limitée de cancers. Les patients porteurs d'un CBNPC métastatique ont vu récemment leur pronostic révolutionné par l'arrivée de l'immunothérapie anti-cancéreuse. D'abord utilisée comme alternative au Docetaxel après échec d'un traitement de première ligne par doublet de chimiothérapie à base de sel de platine, avec le Nivolumab dans le carcinome épidermoïde (34) puis dans l'adénocarcinome (35), l'immunothérapie trouve désormais sa place en première ligne chez les patients atteints de CBNPC avec expression >50% de PD-L1 avec le Pembrolizumab (36), ou en association avec le Carboplatine et le Pemetrexed quel que soit le statut PD-L1 (37). De nombreuses perspectives de développement de ces traitements sont à

l'étude : d'autres molécules font leurs preuves comme l'Atezolizumab (38), le Durvalumab semble trouver une place en situation adjuvante après radiothérapie dans les stades localement avancés (39), des essais sont en cours évaluant l'immunothérapie en situation néo-adjuvante.

Même si ces traitements sont globalement bien tolérés, ils exposent tout de même à des toxicités auto-immunes (40).

1.4. Objectifs de l'étude

Ces données concernant l'impact du nerf vague dans le cadre de pathologies néoplasiques sont intéressantes. Le cancer du poumon, en raison de la fréquence et de la morbi-mortalité qui lui sont associées, est l'objet de nombreuses études. Identifier de nouveaux marqueurs pronostics, de nouveaux marqueurs prédictifs de réponse au traitement par immunothérapie afin de mieux cibler la population de patients pouvant en bénéficier, ou de nouvelles cibles de traitement sont des enjeux permanents de la recherche en oncologie thoracique et aucune piste ne doit être écartée. Dans ce contexte, l'hypothèse d'une relation entre l'activité du nerf vague et le pronostic du cancer broncho-pulmonaire tout comme avec la réponse et la toxicité de l'immunothérapie ne semble pas encore avoir été explorée.

Ce travail est une étude préliminaire dont l'objectif principal est de décrire l'activité du nerf vague, évaluée par le biais de la mesure de l'HRV, chez des patients porteurs d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement, et d'étudier la relation entre l'activité du nerf vague et le pronostic de ces patients. Dans un second temps, nous étudierons l'impact de l'activité du nerf vague sur les toxicités et l'efficacité de l'immunothérapie, chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, analytique, rétrospective, monocentrique, menée en pneumologie au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, et comprenant deux parties distinctes. Une première partie incluait des patients porteurs d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement pris en charge entre janvier 2014 et décembre 2015, et une 2^{ème} partie concernait des patients pour qui un traitement par immunothérapie pour un CBNPC métastatique avait été initié entre janvier 2015 et décembre 2016.

2.2. Population

2.2.1. Critères d'inclusion

La première partie de l'étude concernait des patients :

- majeurs
- atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique au moment de l'inclusion
- recevant une première ligne de traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015, en pneumologie au CHRU de Lille
- disposant d'un tracé d'électrocardiogramme (ECG) récent.

La seconde partie de l'étude concernait des patients :

- majeurs
- porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire métastatique au moment de l'inclusion

- recevant un traitement par immunothérapie entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016, en pneumologie au CHRU de Lille
- disposant d'un tracé d'ECG récent.

2.2.2. Critères d'exclusion

Dans les deux parties, les critères d'exclusion étaient la présence d'un trouble du rythme cardiaque (fibrillation atriale, flutter atrial, extra-systoles supra- ou ventriculaires) ou celle d'un pace-maker ou d'un défibrillateur automatique implantable au moment de l'enregistrement de l'ECG gênant son interprétation.

2.3. Descriptif de l'étude

2.3.1. Collecte des données

A partir de la liste de tous les patients ayant reçu une chimiothérapie compatible avec un traitement de 1^{ère} ligne de CBNPC métastatique entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015, obtenue via le logiciel de prescription de chimiothérapie Chimio®, nous avons extrait ceux répondant aux critères d'inclusion de la première partie de notre étude. De la même manière, nous avons obtenu par le biais de Chimio® la liste des patients ayant reçu un traitement par immunothérapie pour un CBNPC métastatique entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016, en pneumologie au CHRU de Lille. Les patients présentant des critères d'exclusion ont été écartés.

Nous avons ensuite collecté pour chaque patient un tracé d'ECG, datant du jour de début du traitement quand il était disponible, d'une date antérieure ou ultérieure par défaut. Les tracés ECG ont ensuite tous été scannés, puis digitalisés et analysés à l'aide des logiciels spécialisés ECGScan et CalECG. A partir du tracé ECG de chaque patient, nous avons calculé un indice de variabilité du rythme cardiaque, ou Heart Rate Variability (HRV), reflet de l'activité du nerf vague, sur 10 intervalles R-R (en

millisecondes) consécutifs. Nous avons ensuite dérivé la moyenne des écart-types des R-R, il s'agit d'une approximation du SDNN index (normalement calculé sur un enregistrement de 5 minutes). Une transformation logarithmique de la moyenne des écart-types de l'HRV sur 10 R-R successifs a été effectuée pour les besoins de l'analyse. Nous utiliserons simplement la variable « HRV » dans la présentation des résultats pour plus de clarté.

Nous avons recueilli les paramètres suivants pour les patients dont l'ECG était analysable : sexe, âge au diagnostic, statut tabagique, indice de Karnofsky, type histologique du cancer, altération moléculaire, stade TNM selon la 7^{ème} classification de 2009, nombre et nature des sites métastatiques, traitement de 1^{ère} ligne reçu et meilleure réponse objectivée au traitement de 1^{ère} ligne pour les patients de la 1^{ère} partie, et type d'immunothérapie, position de la ligne d'immunothérapie, nombre de cycles reçus, meilleure réponse objectivée à l'immunothérapie pour les patients de la 2^{ème} partie, progression constatée à réévaluation, état actuel : en cours de traitement ou surveillance ou décédé, date de progression, date de décès. L'évaluation de la réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST 1.1 pour les patients de la 1^{ère} partie ayant reçu une chimiothérapie ou une thérapie ciblée (41), et selon les critères irRC pour les patients sous immunothérapie (42).

Nous avons également recueilli les données concernant les paramètres pouvant avoir une influence sur l'HRV, à savoir : antécédent d'hypertension artérielle, de cardiopathie ischémique, d'événement vasculaire cérébral, de maladie auto-immune, de dysthyroïdie, prise d'un traitement anti-arythmique, d'un bêta-bloquant, d'un anti-inflammatoire ou d'une corticothérapie.

Pour les patients de la 2^{ème} partie, nous avons également relevé la présence de toxicités, ainsi que les types et grades de ces toxicités selon les critères CTCAE-v4 de l'EORTC (43).

2.4. Ethique

Une déclaration des données recueillies a été faite à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide de l'équipe de biostatistique du CHRU de Lille.

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

La mesure de la variabilité du rythme cardiaque (HRV) a été comparée par une analyse de la variance sur les paramètres qualitatifs et par l'analyse du coefficient de Spearman sur les paramètres quantitatifs.

La toxicité et l'efficacité de l'immunothérapie ont été comparées selon l'activité du nerf vague par le test U de Mann-Whitney.

La survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) ont été décrites par les courbes de Kaplan-Meier et ont été comparées par un modèle de Cox sur l'activité du nerf vague.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%.

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des patients

3.1.1. Flow chart

Dans la 1^{ère} partie de l'étude, un total de 95 patients, ayant reçu un traitement de 1^{ère} ligne par chimiothérapie ou thérapie ciblée pour un CBNPC métastatique entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015 a été inclus. Dans la 2^{ème} partie, 93 patients pour lesquels une immunothérapie a été débutée entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016 ont été inclus (Figure 4 et 5).

Figure 4. Diagramme de flux des patients de la 1^{ère} partie de l'étude

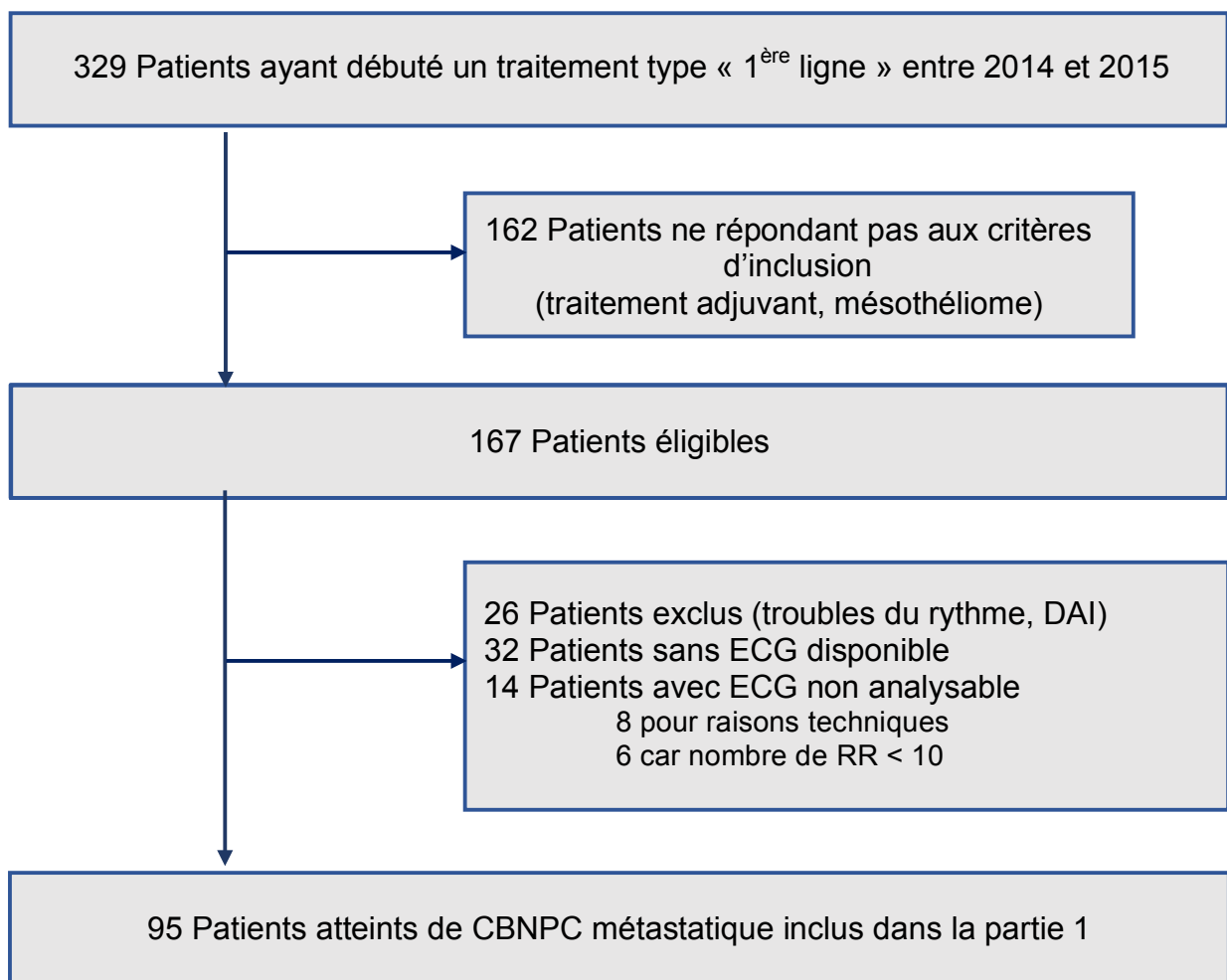
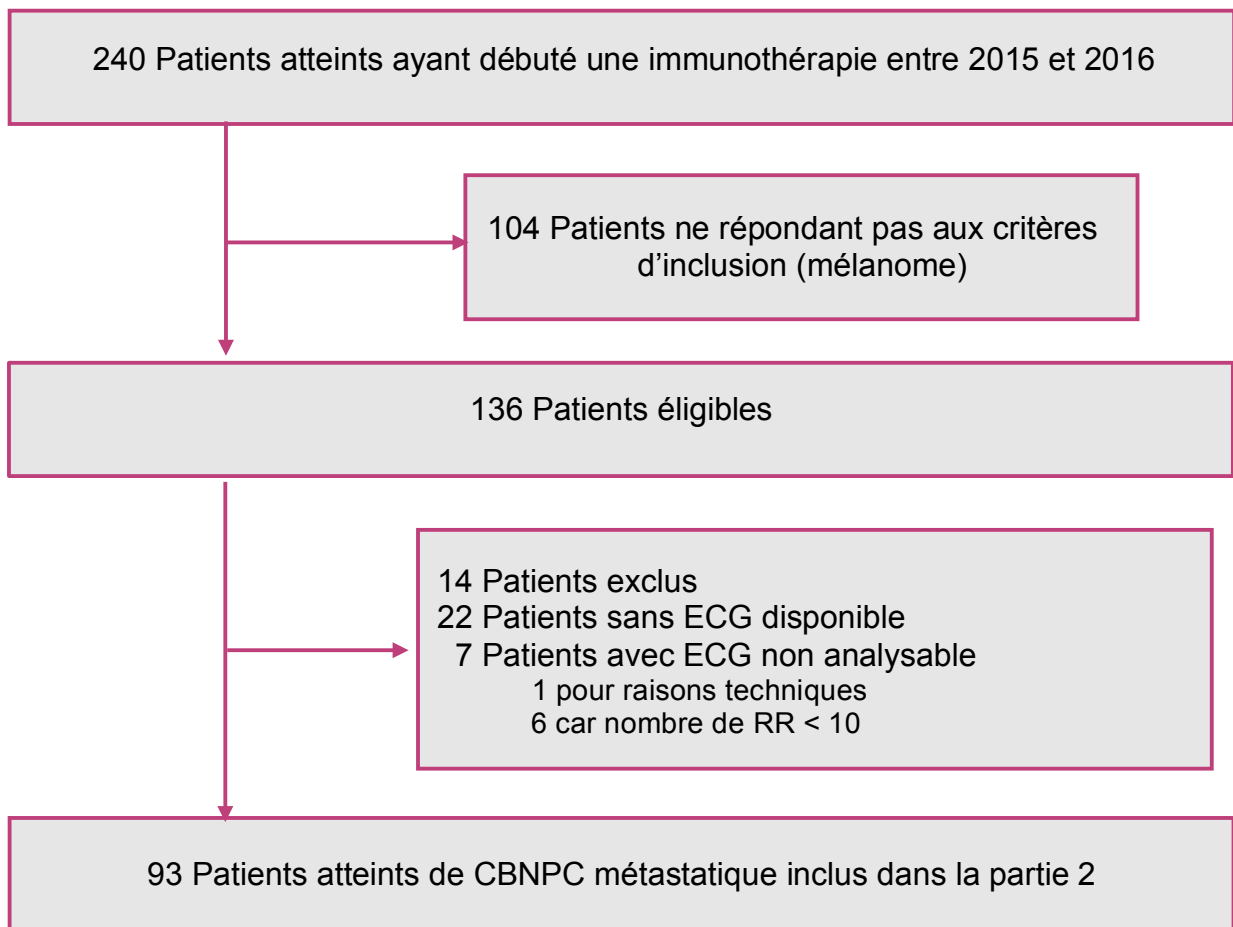


Figure 5. Diagramme de flux des patients de la 2ème partie de l'étude



3.1.2. Caractéristiques générales de la population

Les caractéristiques des patients figurent dans les tableaux I et II, les caractéristiques tumorales dans les tableaux III et IV. Dans la 1^{ère} partie de l'étude, la population était majoritairement constituée d'hommes, d'âge médian 58 ans, fumeurs ou ex-fumeurs, présentant un état général conservé avec un indice de Karnofsky médian à 90, porteurs d'un adénocarcinome sans mutation, métastatique au diagnostic. Près d'un tiers présentait une tumeur de grande taille envahissant les structures adjacentes. Les sites métastatiques les plus représentés étaient l'os, le cerveau et le poumon controlatéral. L'HRV médian était de 28,3 ms, et les facteurs influençant l'HRV étaient essentiellement l'hypertension artérielle, la prise d'anti-inflammatoire, d'une corticothérapie ou d'anti-arythmiques.

La population était globalement similaire dans la 2^{ème} partie, cependant les patients d'emblée métastatiques ou porteurs de métastases cérébrales étaient moins nombreux. L'HRV était plus bas à 22,7 ms en médiane, avec une moindre proportion de patients sous anti-inflammatoire ou corticothérapie.

Tableau I. Caractéristiques des patients inclus porteurs d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement (n=95)	
Sexe (F/H)	29 (31%) / 66 (69%)
Age (années)	58 [53 ; 64]
Indice de Karnofsky (%)	90 [80 ; 100]
HRV (ms)	28,3 [10,7 ; 56,9]
Statut tabagique	
Sevré ou actif	83 (90%)
Absence	9 (10%)
Donnée manquante	3
Facteurs influençant l'inflammation / l'HRV	
Hypertension artérielle	33 (35%)
Anti-inflammatoire ou corticothérapie	14 (15%)
Béta-bloquant ou anti-arythmique	13 (14%)
Dysthyroïdie	10 (11%)
Cardiopathie ischémique	9 (10%)
AVC / AIT	5 (5%)
Maladie auto-immune	1 (1%)

Résultats présentés sous la forme de n (%) ou médiane [intervalle interquartile].

H = homme; F = femme; HRV = heart rate variability ; ms = millisecondes ; AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire.

Tableau II. Caractéristiques des patients inclus porteurs d'un CBNPC métastatique et recevant une immunothérapie (n=93)

Sexe (F/H)	27 (29%) / 66 (71%)
Age (années)	58 [54 ; 63]
Indice de Karnofsky (%)	90 [80 ; 90]
HRV (ms)	22,7 [8,90 ; 48,11]
Statut tabagique	
Sevré ou actif	80 (91%)
Absence	8 (9%)
Donnée manquante	5
Facteurs influençant l'inflammation	
Hypertension artérielle	28 (30%)
Béta-bloquant ou anti-arythmique	17 (18%)
Anti-inflammatoire ou corticothérapie	11 (12%)
Cardiopathie ischémique	11 (12%)
Dysthyroïdie	10 (11%)
AVC / AIT	3 (3%)

Résultats présentés sous la forme de n (%) ou médiane [intervalle interquartile].

H = homme; F = femme; HRV = heart rate variability ; ms = millisecondes ; AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire.

Tableau III. Caractéristiques tumorales des patients porteurs d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement. (n=95)

Histologie	
Adénocarcinome	76 (82%)
Carcinome épidermoïde	14 (15%)
CBNPC peu différencié	2 (2%)
Adénocarcinome à croissance lépidique	1 (1%)
Donnée manquante	2
Statut mutationnel	
Absence de mutation	34 (51%)
Mutation KRAS	25 (37%)
Mutation activatrice (EGFR, ALK, T790M, FGFR1)	8 (12%)
Donnée manquante	28
Taille de la tumeur	
T1a	10 (11%)
T1b	4 (4%)
T2a	17 (18%)
T2b	5 (5%)
T3	25 (26%)
T4	29 (31%)
Tx	5 (5%)
Atteinte ganglionnaire	
N0	17 (18%)
N1	9 (9%)
N2	29 (31%)
N3	35 (37%)
Nx	5 (5%)
Atteinte métastatique	
M0	9 (9%)
M1a	19 (20%)
M1b	66 (69%)
Mx	1 (1%)
Stade initial	
Métastatique (IV)	85 (90%)
Non métastatique (I à III)	10 (10%)
Sites métastatiques	
Osseux	33 (35%)
Cérébral	26 (27%)
Pulmonaire controlatéral	23 (24%)
Surrénalien	17 (18%)
Pleural	15 (16%)

Hépatique	12 (13%)
Ganglionnaire	8 (8%)
Péricardique	7 (7%)
Lymphangite carcinomateuse	3 (3%)
Musculaire	2 (2%)
Cutané	1 (1%)
Pancréatique	1 (1%)
Choroïdien	1 (1%)
Péritonéal	1 (1%)
Nombre de sites métastatiques	1 [1 ; 2]

Résultats présentés sous la forme de n (%) ou médiane [intervalle interquartile].
Stade TNM exprimé selon la classification TNM 2009 (7^{ème} édition).

Tableau IV. Caractéristiques tumorales des patients porteurs d'un CBNPC et recevant une immunothérapie (n=93)

Histologie	
Adénocarcinome	56 (60%)
Carcinome épidermoïde	29 (31%)
Carcinome indifférencié	4 (4%)
Carcinome à grandes cellules	3 (3%)
Adénocarcinome à croissance lépidique	1 (1%)
Statut mutationnel	
Absence de mutation	31 (48%)
KRAS	23 (36%)
Mutation activatrice (EGFR, ALK, BRAF, MET)	10 (16%)
Donnée manquante	29
Taille de la tumeur	
T1a	14 (15%)
T1b	3 (3%)
T2a	13 (14%)
T2b	3 (3%)
T3	22 (24%)
T4	30 (33%)
Tx	6 (7%)
Donnée manquante	2
Atteinte ganglionnaire	
N0	22 (24%)
N1	7 (8%)
N2	31 (34%)
N3	27 (30%)
Nx	4 (4%)
Donnée manquante	2
Atteinte métastatique	
M0	37 (40%)
M1a	18 (20%)
M1b	35 (38%)
Mx	2 (2%)
Donnée manquante	1
Stade initial	
Métastatique	53 (58%)
Non métastatique	38 (42%)
Donnée manquante	2
Sites métastatiques	
Osseux	21 (23%)
Pulmonaire controlatéral	18 (20%)

Hépatique	9 (10%)
Cérébral	8 (9%)
Surrénalien	6 (7%)
Pleural	6 (7%)
Ganglionnaire	6 (7%)
Autre site métastatique	6 (7%)
Donnée manquante	2
Nombre de sites métastatiques	1 [0 ;1]

Résultats présentés sous la forme de n (%) ou médiane [intervalle interquartile].
 Stade TNM exprimé selon la classification TNM 2009 (7^{ème} édition).

3.2. Facteurs associés à l'activité du nerf vague

3.2.1. Caractéristiques du patient et de la tumeur

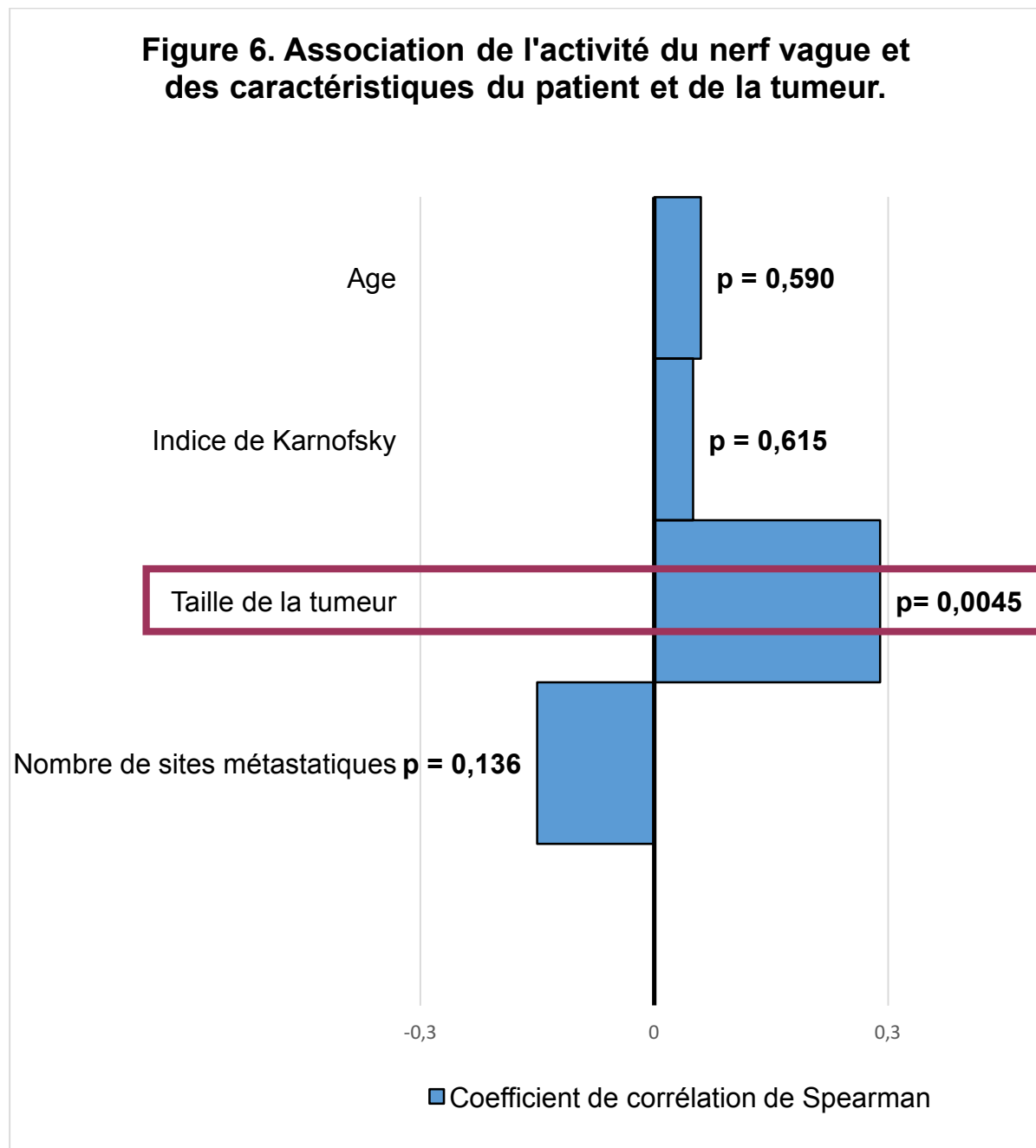
Les facteurs associés à l'activité du nerf vague ont été étudiés dans la 1^{ère} partie de l'étude, chez les patients porteurs d'un CBNPC métastatique recevant un traitement de 1^{ère} ligne.

Aucune caractéristique liée au patient n'était associée de manière significative à la variabilité du rythme cardiaque et donc à l'activité du nerf vague (Figure 6, Annexe 1). Concernant les caractéristiques tumorales, seule la taille de la tumeur était associée de manière significative à l'HRV, et donc à l'activité vagale, avec un coefficient de corrélation de Spearman à 0,29 ($p = 0,0045$) (Figure 6, Figure 7). Plus la taille de la tumeur était importante, plus l'HRV était élevé.

Aucun site métastatique n'était associé de manière significative à l'activité vagale, on note cependant une valeur à la limite de la significativité pour le site métastatique osseux avec $p = 0,0503$, l'HRV médian étant égal à 16,41 [8,24 ; 42,95] en présence de métastase osseuse, et HRV médian à 34,83 [14,85 ; 66,77] en l'absence de métastase (Annexe 1).

On note une valeur également à la limite de la significativité pour le statut mutationnel KRAS par rapport au statut mutation activatrice, avec $p = 0,051$. En l'absence de mutation on trouvait un HRV médian à 28,30 [IC95% : 10,33 ; 66,77], en présence

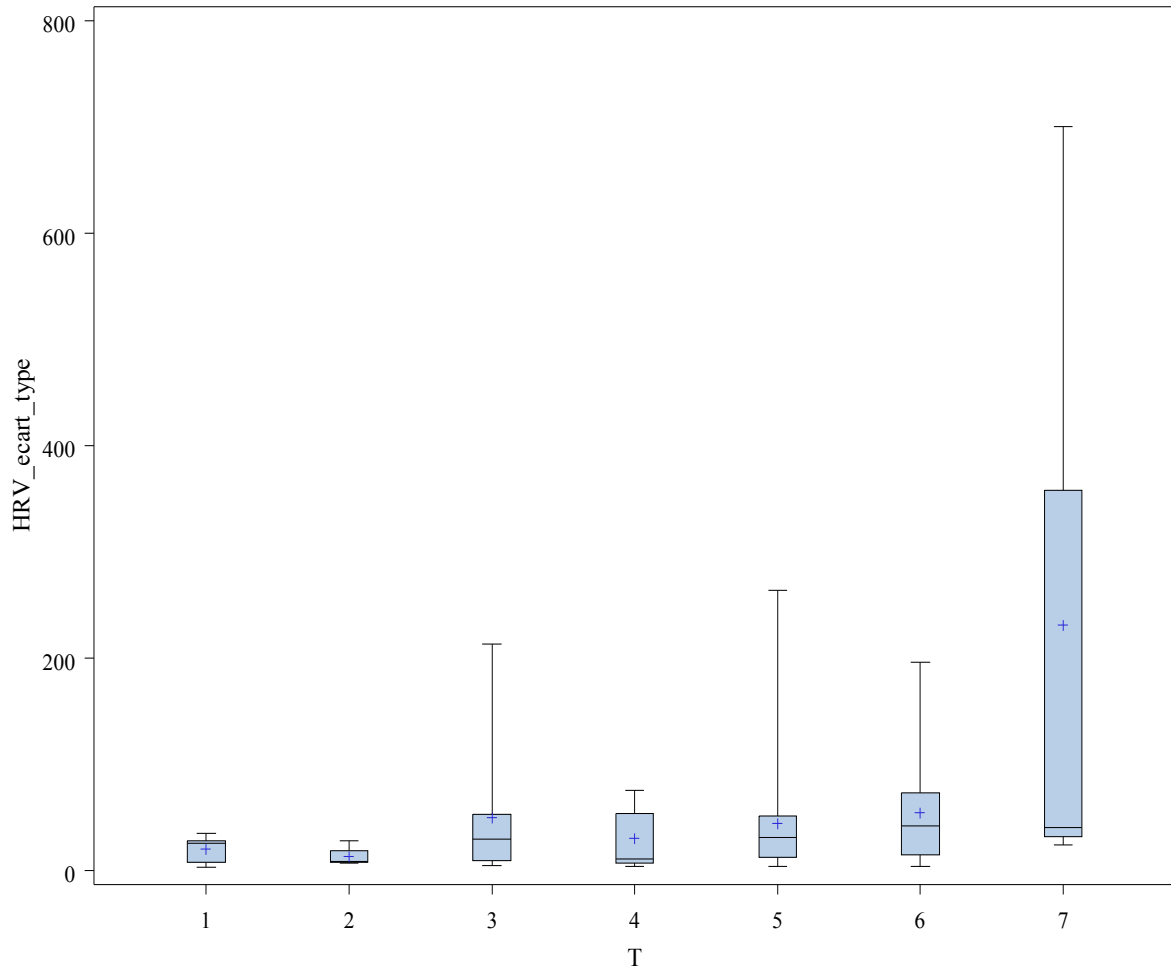
d'une mutation KRAS un HRV médian à 27,44 [IC95% : 12,84 ; 44,36], et en présence de toute mutation activatrice confondue un HRV médian à 50,25 [IC95% 37,29 ; 98,93].



Analyse de l'association entre l'activité vagale et les caractéristiques liées au patient porteur d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement et liées à la tumeur, par étude d'une corrélation entre les valeurs quantitatives et la valeur de l'HRV après transformation logarithmique, exprimée par un coefficient de corrélation de Spearman.

La variable qui est significativement associée à l'activité vagale est encadrée.

Figure 7. Activité vagale en fonction de la taille de la tumeur.



Boxplot présentant la répartition de l'HRV en fonction de la taille de la tumeur.

Axe des abscisses : T = taille de la tumeur avec 1 = T1a ; 2 = T1b ; 3 = T2a ; 4 = T2b ; 5 = T3 ; 6 = T4 ; 7 = Tx, selon la classification TNM 7^{ème} édition de 2009.

Axe des ordonnées : écart type de l'HRV (millisecondes).

3.2.2. Facteurs modulant l'inflammation et l'activité cardiaque

Les facteurs pouvant influencer l'inflammation ou la fonction cardiaque, et ainsi faire varier l'HRV et l'activité vagale, ont été étudiés. Aucun de ces facteurs n'était associé de manière significative à l'activité vagale (Annexe 2).

3.3. Impact du nerf vague sur la réponse au traitement

3.3.1. Partie 1 : réponse à la 1^{ère} ligne de traitement

Près de la moitié des patients étudiés dans la 1^{ère} partie de l'étude, présentant un CBNPC métastatique, ont reçu un traitement de 1^{ère} ligne par cisplatine pemetrexed. Un tiers ont reçu une association de cisplatine vinorelbine ou de cisplatine gemcitabine. Un tiers des patients ont présenté une réponse partielle et un tiers étaient stables lors de la réévaluation du traitement, on retenait 12 données manquantes pour l'évaluation de la réponse. La survie globale médiane était de 337 jours, alors que la médiane de survie sans progression était de 113 jours (Figure 8 et 9). Actuellement, 83 patients sont décédés, 10 sont toujours en cours de surveillance ou de traitement, et 2 patients ont été perdus de vue (Figure 10).

Figure 8. Survie globale des patients en 1^{ère} ligne de traitement pour un CBNPC métastatique.

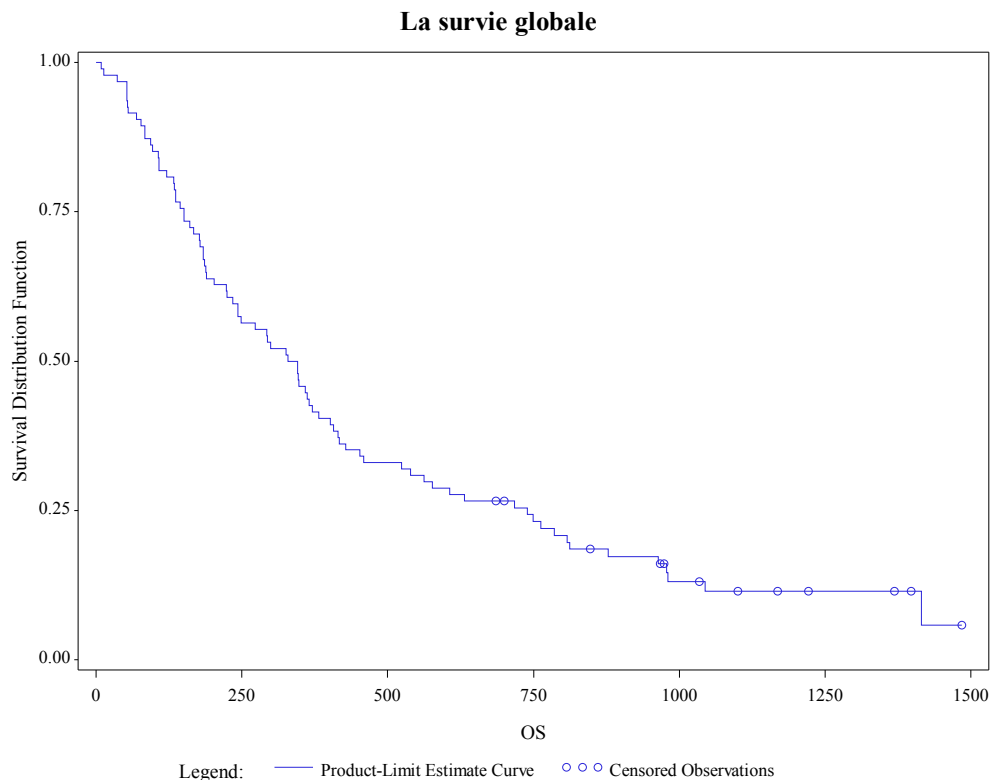


Figure 9. Survie sans progression des patients en 1^{ère} ligne de traitement pour un CBNPC métastatique.

La survie sans progression

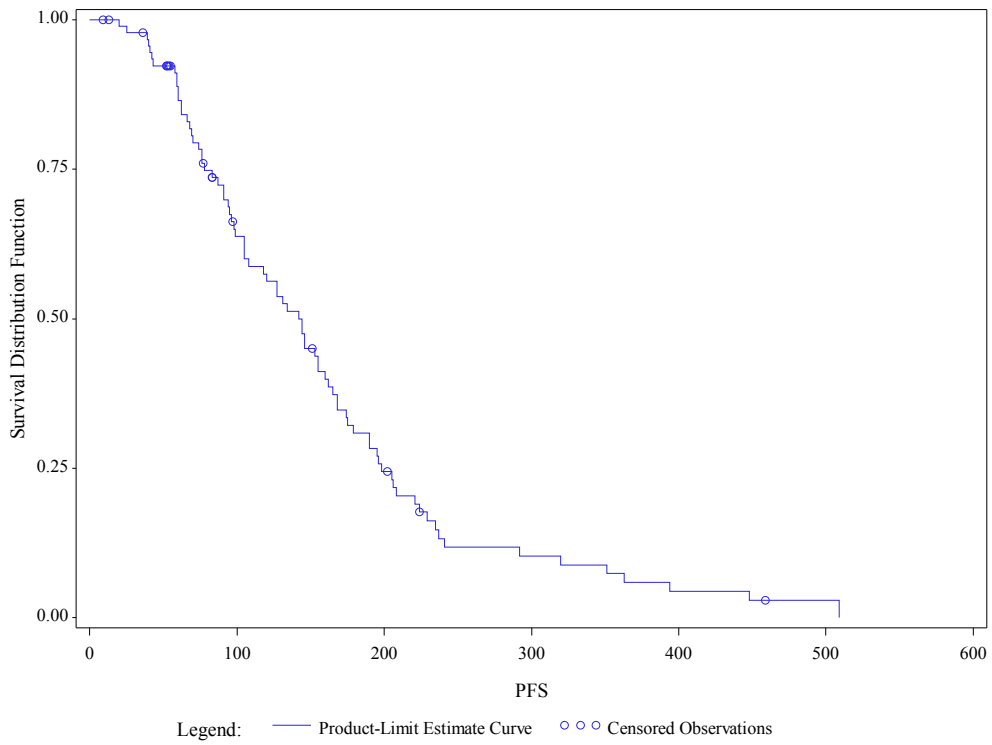
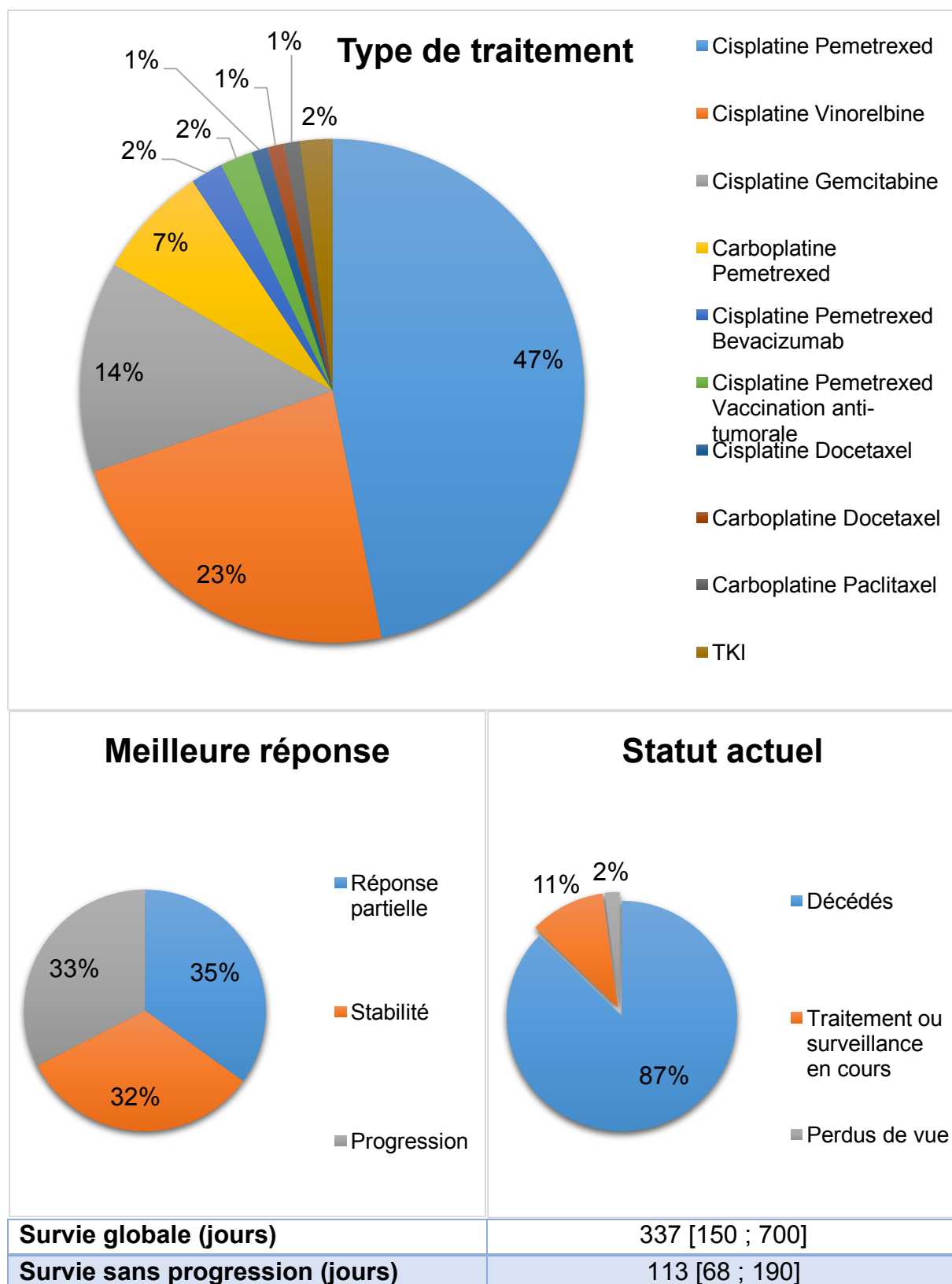


Figure 10. Caractéristiques de réponse au traitement de 1^{ère} ligne.



Fréquence des caractéristiques du traitement de 1^{ère} ligne reçu par les patients présentant un CBNPC métastatique : type de traitement, meilleure réponse, et statut actuel des patients (n=95). Données de survie présentées sous la forme de médiane [intervalle interquartile] et exprimées en jours.

TKI = inhibiteur de tyrosine kinase.

L'association entre l'activité du nerf vague et la réponse au traitement de 1^{ère} ligne a été étudiée, les résultats sont présentés dans le tableau V. Il n'y avait pas d'association significative entre l'activité vagale et la réponse au traitement (p = 0,451), ni entre l'activité vagale et la survie globale (p = 0,871) ou sans progression (p = 0,942).

Tableau V. Réponse au traitement de 1 ^{ère} ligne et nerf vague.		
Variables	HRV (ms)	p
Meilleure réponse		0,451
Progression	27,44 [8,65 ; 75,56]	
Stabilité	31,76 [10,33 ; 54,16]	
Réponse partielle	38,38 [16,22 ; 57,00]	
progression vs stabilité		0,377
progression vs RP		0,222
stabilité vs RP		0,746
Variables	Hazard Ratio	p
Survie globale	0,871 [IC95% : 0,704 ; 1,077]	0,203
Survie sans progression	0,942 [IC95% : 0,765 ; 1,161]	0,578

Etude de l'association entre l'activité vagale, reflétée par la mesure de l'HRV après transformation logarithmique, et la réponse au traitement de 1^{ère} ligne objectivée chez les patients présentant un CBNPC métastatique.

HRV = heart rate variability ; ms = millisecondes ; RP = réponse partielle.

3.3.2. Partie 2 : réponse à l'immunothérapie

93 patients ont reçu une immunothérapie par Nivolumab dans la 2^{ème} partie de l'étude, pendant 6 cycles et en 3^{ème} ligne de traitement en médiane. La meilleure réponse présentée par chacun d'entre eux à réévaluation a été relevée : 19 patients ont présenté une réponse partielle, 1 seul a présenté une réponse métabolique complète, 23 patients étaient stables, une progression a été constatée chez 38 patients, soit près de la moitié d'entre eux. On retenait 12 données manquantes dans l'évaluation de la réponse. La survie globale médiane était de 261 jours, et la médiane de survie sans progression de 90 jours (Figure 11, Figure 12).

Figure 11. Survie sans progression des patients sous immunothérapie.

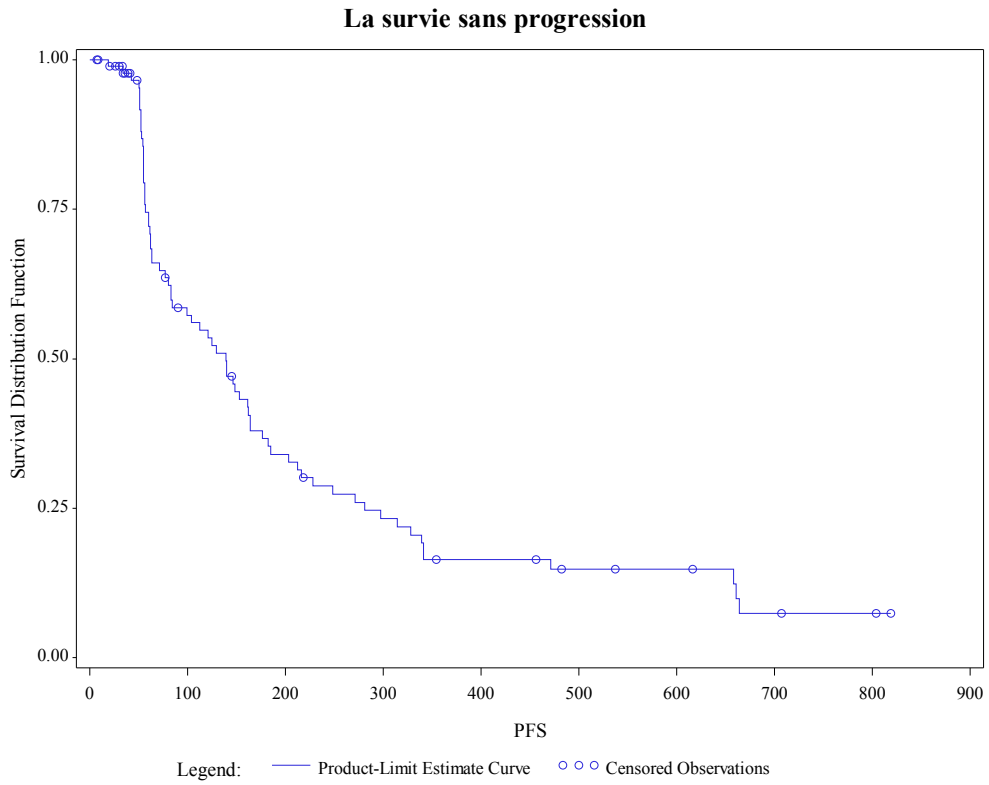
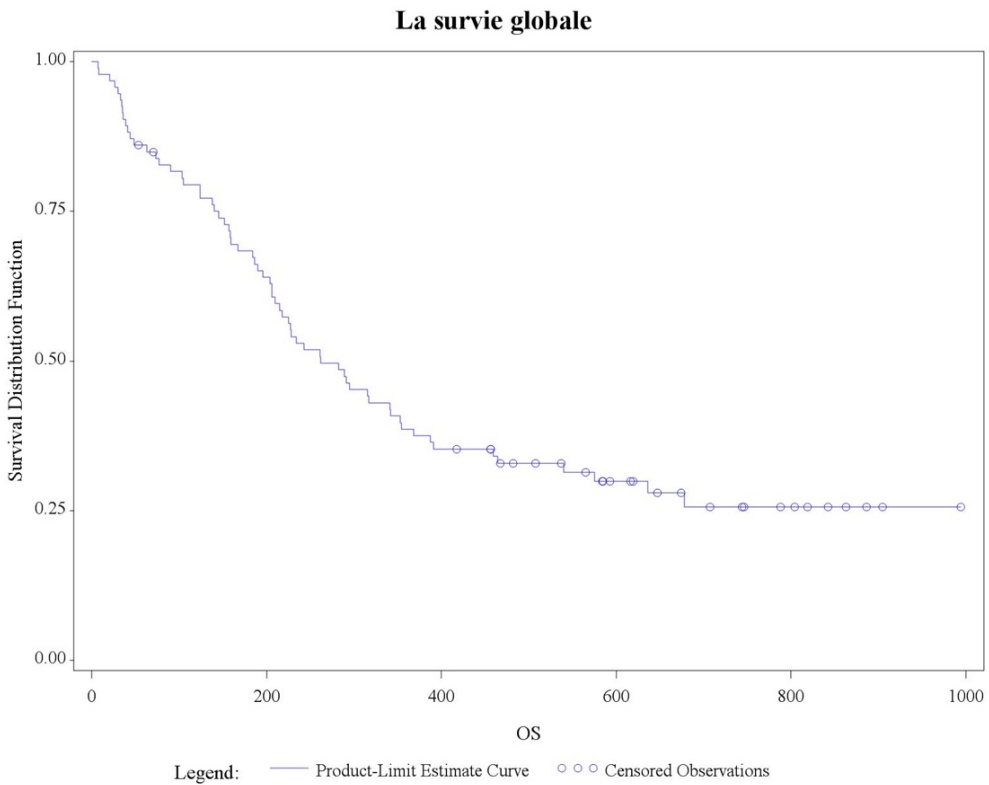
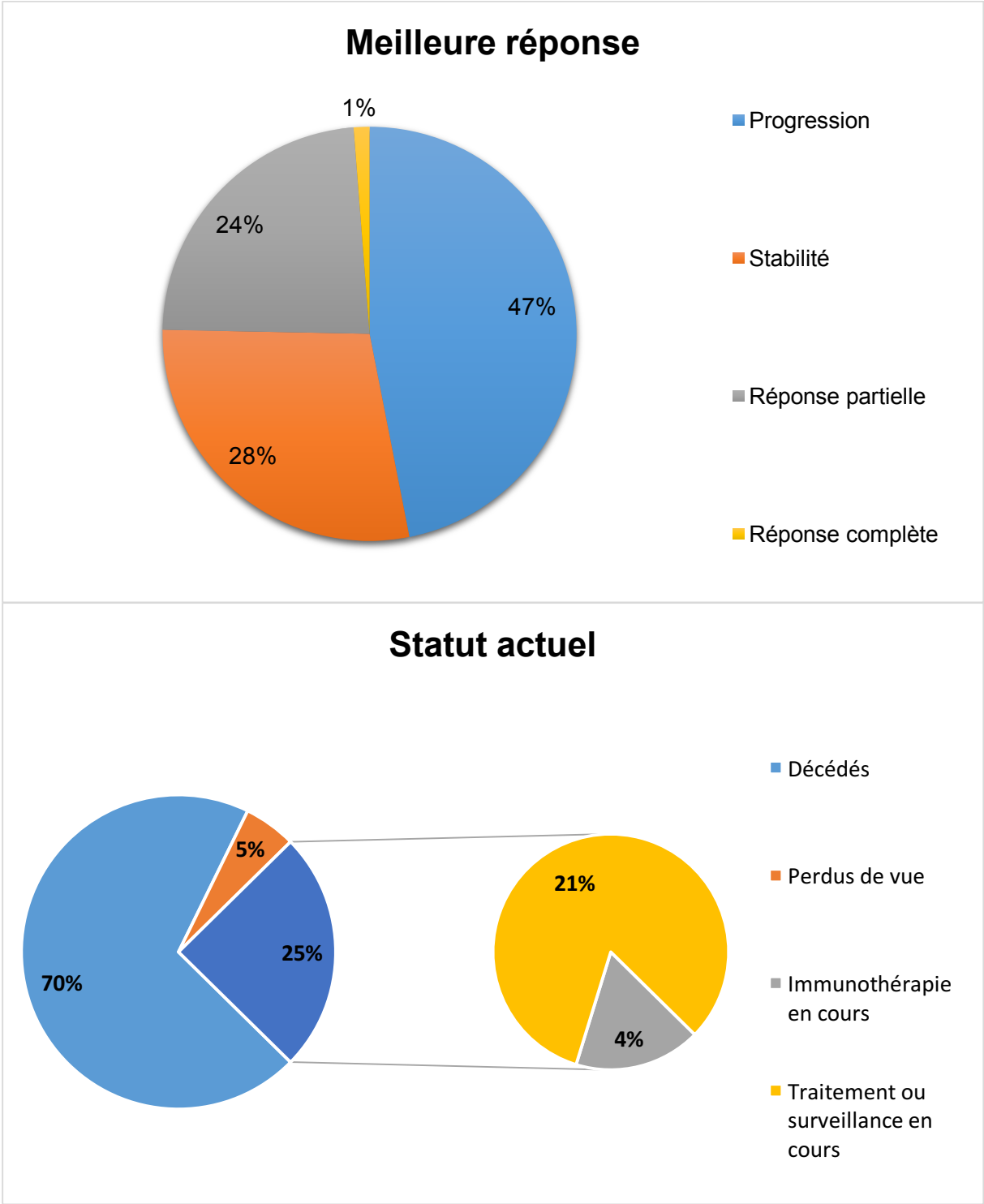


Figure 12. Survie globale des patients sous immunothérapie.



Actuellement, on retient une progression pour 75% d'entre eux, avec 65 décès et 5 perdus de vue. 23 patients sont toujours en cours de suivi, dont 4 sous traitement par Nivolumab (Figure 13).

Figure 13. Caractéristiques de réponse au traitement par immunothérapie.



Survie globale (jours)	261 [138 ; 537]
Survie sans progression (jours)	90 [55 ; 216]

Fréquence des caractéristiques du traitement par immunothérapie reçu par les patients présentant un CBNPC métastatique : meilleure réponse et statut actuel des patients (n = 93). Données de survie présentées sous la forme de médiane [intervalle interquartile] et exprimées en jours.

L'HRV était mesurée sur un ECG de début de traitement dans 39% des cas. Pour les autres, en l'absence de tracé en date du 1^{re} jour de traitement disponible, nous avons collecté des tracés antérieurs au traitement dans 41% des cas, et ultérieurs dans 19% des cas.

L'activité du nerf vague était associée de manière significative à une meilleure survie globale chez les patients traités par immunothérapie, avec un Hazard Ratio (HR) à 0,737 [IC95% : 0,599-0,908] (p = 0,0042). Nous avons recherché en analyse multivariée si les variables principales étaient associées à la survie globale et à l'activité vagale. On retrouvait cette association significative entre HRV et survie globale en ajustant sur les variables âge, sexe, indice de Karnofsky et statut métastatique, avec un HR à 0,750 [IC95% : 0,602-0,936] (p=0,011).

Il n'y avait pas d'association significative entre la réponse à l'immunothérapie et l'activité vagale (Tableau VI), ni entre la survie sans progression et l'activité vagale (Tableau VII).

Tableau VI. Réponse au traitement par immunothérapie et activité du nerf vague.	
Variables	HRV (ms)
Meilleure réponse objectivée	
Progression	19,83 [9,39 ; 35,39]
Stabilité	31,85 [8,90 ; 72,24]
Réponse partielle (RP)	27,01 [15,90 ; 69,61]
Réponse partielle ou complète (RC)	26,60 [14,03 ; 55,87]
Stabilité ou RP ou RC	29,07 [9,90 ; 69,61]
Association de l'HRV et de la réponse	
Progression vs stabilité ou RP ou RC	p = 0,291

Association entre la réponse à l'immunothérapie et l'activité vagale, reflétée par la mesure de l'HRV après transformation logarithmique, chez les patients présentant un CBNPC métastatique.
HRV = heart rate variability ; ms = millisecondes ; RP = réponse partielle ; RC = réponse complète.

Tableau VII. Survie des patients traités par immunothérapie et activité du nerf vague.

Variables	Hazard Ratio	p
Survie sans progression	0,914 [IC95% : 0,759-1,102]	0,348
Survie globale		
analyse univariée	0,737 [IC95% : 0,599-0,908]	0,0042
analyse multivariée		
HRV	0,750 [IC95% : 0,602-0,936]	0,011
Age	0,998 [IC95% : 0,967-1,031]	0,921
Indice de Karnofsky	0,981 [IC95% : 0,952-1,011]	0,205
Sexe	0,915 [IC95% : 0,517-1,620]	0,761
Statut métastatique (m+/m-)	0,907 [IC95% : 0,536-1,535]	0,716

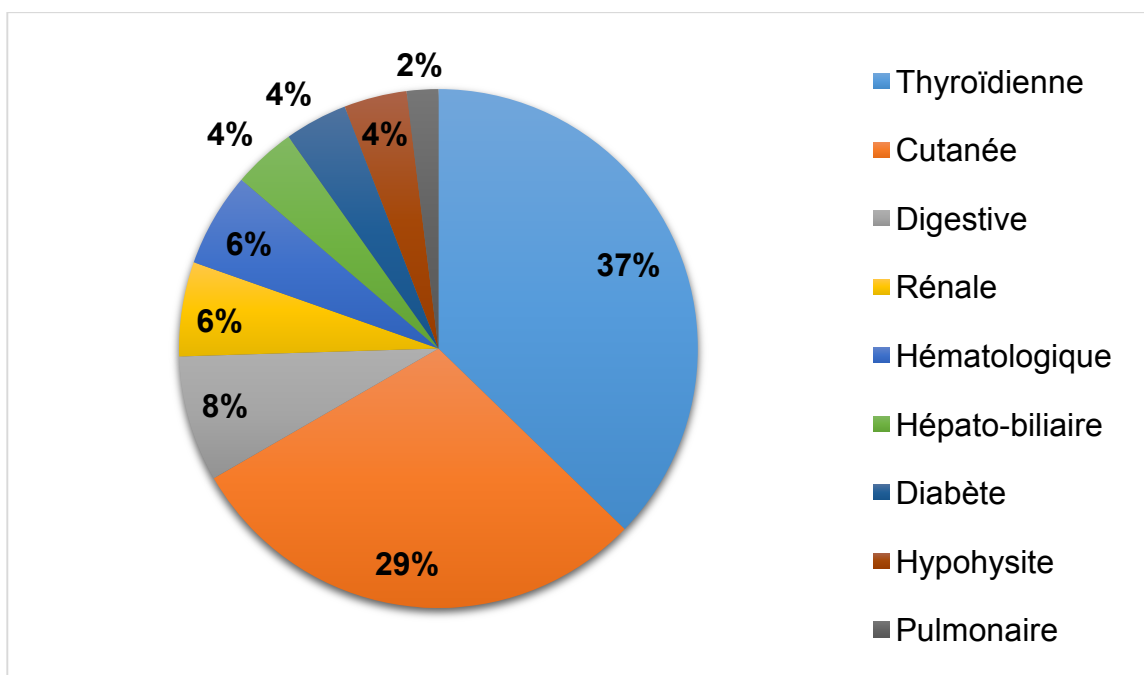
Association entre la survie des patients atteints d'un CBNPC métastatique traités par immunothérapie et l'activité vagale, reflétée par la mesure de l'HRV après transformation logarithmique.

HRV = heart rate variability ; ms = millisecondes, m+ = métastatique ; m- = non-métastatique.

3.4. Impact du nerf vague sur la toxicité de l'immunothérapie

37 patients (40%) ont présenté une toxicité de l'immunothérapie. Les fréquences observées de ces différentes toxicités sont présentées sur la figure 14, il s'agit essentiellement de toxicité thyroïdienne et cutanée, respectivement dans 20% et 16% des cas. Le relevé de la toxicité manquait pour un seul patient.

Figure 14. Fréquence des toxicités de l'immunothérapie.



Fréquence des toxicités de l'immunothérapie observée chez les patients traités par Nivolumab pour un CBNPC métastatique (n=93).

Les toxicités étaient sévères (grades 3 ou 4) selon les critères CTCAE-v4, dans 5% des cas. On trouvait un cas de toxicité sévère thyroïdienne, un cas de toxicité sévère hépto-biliaire, un cas de diabète déséquilibré sévère, et deux cas de toxicité hématologique sévère (anémie et neutropénie).

L'activité vagale a été décrite en fonction de chacune des toxicités. La toxicité n'était pas associée de manière significative à l'association du nerf vague ($p = 0,327$). En raison des effectifs réduits, l'activité vagale a pu être étudiée de manière isolée en fonction des toxicités thyroïdienne et cutanée uniquement. La toxicité thyroïdienne n'était pas associée de manière significative à l'activité vagale ($p = 0,966$), tout comme la toxicité cutanée ($p = 0,183$) (Tableau VIII).

Tableau VIII. Toxicités de l'immunothérapie et nerf vague.

Variables	HRV médian	p
Toxicité	24,92 [10,28 ; 52,28]	0,327
Toxicité sévère	15,90 [9,39 ; 48,11]	
Type de toxicité :		
Thyroïdienne	24,92 [10,28 ; 48,11]	0,966
Digestive	16 [9,14 ; 22,68]	
Pulmonaire	5,54 [5,54 ; 5,54]	
Hépatobiliaire	335 [48,11 ; 621,9]	
Cutanée	31,85 [20,28 ; 101,6]	0,183
Diabète induit ou déséquilibré	315,7 [9,39 ; 621,9]	
Hypophysite auto-immune	28,51 [8,90 ; 48,11]	
Rénale	31,85 [8,90 ; 158,4]	
Hématologique	101,6 [15,90 ; 212,7]	

Etude de l'association entre l'activité vagale, reflétée par la mesure de l'HRV après transformation logarithmique, et les toxicités de l'immunothérapie chez les patients présentant un CBNPC métastatique sous immunothérapie.

4. DISCUSSION

4.1. Critique des principaux résultats et comparaison aux données de la littérature

4.1.1. Population

Nous avons exploité les données de 95 patients dans la 1^{ère} partie de l'étude afin d'analyser l'impact de l'activité du nerf vague dans le cancer broncho-pulmonaire métastatique en 1^{ère} ligne de traitement, et de 93 patients dans la 2^{ème} partie pour évaluer l'impact du nerf vague dans la réponse et la toxicité de l'immunothérapie. A ce jour, dans la littérature, aucune étude sur le nerf vague n'a porté sur un échantillon de patients porteurs d'un CBNPC métastatique de cette taille. Dans leurs études, De Couck et Gidron ont analysé les données de 72 patients présentant ces caractéristiques (44)(22). Concernant l'association immunothérapie et nerf vague, elle n'a jamais été étudiée auparavant. Nous disposons donc de données tout à fait nouvelles établies à partir de l'étude d'échantillons de patients relativement conséquents.

Les caractéristiques de la population de notre étude étaient comparables aux données de la littérature (32)(35)(34) et leur prise en charge respectait les guidelines des grandes sociétés savantes (45)(46)(47).

Les populations dans la partie 1, « groupe chimiothérapie », et dans la partie 2 « groupe immunothérapie », différaient en terme d'histologie. On trouvait deux fois plus de patients atteints de carcinome épidermoïde (31%) dans la partie 2 traitée par immunothérapie que dans la partie 1 traitée principalement par chimiothérapie (15%). Cela s'explique par le fait qu'au début de notre période d'inclusion, l'immunothérapie par Nivolumab n'était utilisée que dans le carcinome épidermoïde. En effet

l'autorisation de mise sur le marché pour le Nivolumab a d'abord été obtenue dans le traitement du carcinome épidermoïde (20 juillet 2015) puis dans l'adénocarcinome (04 avril 2016)(48). Les patients de la 2^{ème} partie présentaient moins souvent une atteinte d'emblée métastatique (58% des cas versus 90%), avec de moins nombreux sites métastatiques. La stadification initiale étant un facteur pronostic majeur, il semble plausible de trouver de tels résultats chez les patients parvenus jusqu'à la 2^{ème} ligne de traitement (49). On peut souligner une répartition plus homogène des sites métastatiques chez les patients traités par immunothérapie, avec une moindre proportion de métastases extra-thoraciques. Ces localisations, telles que les métastases osseuses et cérébrales, sont également de mauvais pronostic et logiquement moins fréquentes chez des patients atteignant une 2^{ème} ligne de traitement (50). De plus, comme dans les études qui l'ont évalué, le Nivolumab n'était pas utilisé chez les patients porteurs de métastases non traitées du système nerveux central ou recevant une corticothérapie supérieure à 10 mg/jr de prednisone. Notre travail ne prenait donc pas en compte cette catégorie de patients, affaiblissant l'effectif de patients présentant des métastases cérébrales. C'est aussi la raison pour laquelle la prise de corticothérapie et d'anti-inflammatoire était moins fréquente chez les patients traités par immunothérapie que chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement (12% versus 15%) (35).

4.1.2. Facteurs associés au nerf vague

Un seul facteur lié aux caractéristiques du patient et de la tumeur était associé à l'activité vagale de manière significative chez les patients atteints de CBNPC en 1^{ère} ligne de traitement : on trouvait une corrélation positive entre la taille de la tumeur et l'HRV, donc l'activité du nerf vague, de manière significative ($p = 0,0045$). La force de cette corrélation est cependant faible comme le montre le coefficient de corrélation de

Spearman bas à 0,29. Dans une étude sur la souris avec inoculation de cellules tumorales de cancer du sein, Erin et al. décrivaient pourtant une réduction de la taille tumorale après injection d'un agent anti-inflammatoire impliqué dans l'action du nerf vague (51). Dans leur étude portant sur l'activité du nerf vague chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique, De Couck et al. trouvaient une activité vagale plus importante dans les tumeurs localement avancées par rapport aux tumeurs métastatiques (23). A ce sujet nous ne pouvons que formuler des hypothèses : une tumeur de grande taille pourrait être associée à un micro-environnement très « inflammatoire » ou à davantage de proximité anatomique avec le nerf vague conduisant à une stimulation intense des afférences vagales ?

Concernant les autres facteurs étudiés, et notamment les facteurs classiquement décrits comme pronostics tels que l'âge, le sexe ou l'état général, aucun n'est associé de manière significative à l'activité vagale. On retient des résultats à la limite de la significativité, avec respectivement $p = 0,051$ et $p = 0,0503$, pour la présence d'une mutation KRAS comparée à la présence des autres mutations retrouvées chez les patients de l'étude (EGFR, ALK, T790M, FGFR1), et pour la présence de métastase osseuse comparée à l'absence de ce type de métastase. Toutefois, on note un nombre important de données manquantes notamment concernant le statut mutationnel (28 patients), des effectifs totaux qui étaient peut-être trop réduits pour permettre de mettre en évidence une association significative avec une répartition des patients dans les groupes très déséquilibrée, et des écarts interquartiles très grands autour des HRV médians dans chaque groupe. Par conséquent, il n'est pas évident qu'avec des effectifs plus importants et plus homogènes l'association se confirme dans ce sens, ni même qu'il existe réellement une association. Nous devons donc interpréter ces résultats avec prudence.

Nous avons fait le choix de ne pas exclure de l'étude les patients présentant des facteurs pro- ou anti-inflammatoires (médicamenteux, dysthyroïdie, maladie auto-immune), ni porteurs d'une pathologie cardio-vasculaire (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, AVC ou AIT, prise de bêta-bloquants ou d'anti-arythmiques), qui pouvaient influencer l'activité vagale ou l'association de l'HRV avec celle-ci, afin de conserver des effectifs de patients conséquents. Nous avons tout de même recueillis ces caractéristiques chez l'ensemble des patients de notre étude, et recherché une association avec l'HRV dans la 1^{ère} partie de l'étude, en sachant que les caractéristiques étaient réparties de manière globalement similaire dans les 2 populations. Les données de la littérature sont en faveur d'une association entre cardiopathie ischémique et HRV, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec une diminution de l'activité vagale, comme à distance de l'épisode, mais il s'agit d'études portant sur de faibles effectifs (52)(53). Les données concernant les bêta-bloquants sont rares, notamment en dehors de l'infarctus du myocarde, des études concernant les anti-arythmiques montrent une diminution de l'HRV variable en fonction des molécules (54)(24). L'association entre hypertension artérielle et activité vagale est mieux connue, une diminution de HRV semble bien corrélée à la survenue à l'hypertension artérielle (55). Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre l'HRV et chacun de ces potentiels facteurs confondants, sous réserve à nouveau de la présence de faibles effectifs de patients présentant ces différentes caractéristiques, variant entre 1 et 33 patients.

4.1.3. Données de survie

Dans la première partie de l'étude, nous avons retrouvé une survie globale médiane de 337 jours, soit 11,2 mois, pour les patients atteints de CBNPC en 1^{ère} ligne de traitement, pour la grande majorité (98%) traités par chimiothérapie, et une survie sans

progression de 113 jours, soit 3,8 mois. Ces données sont compatibles voire légèrement au-dessus de celles de la littérature (32). Les données sont également concordantes avec la littérature dans la 2^{ème} partie de l'étude, où l'on retrouve une survie globale médiane à 261 jours, soit 8,7 mois, pour les patients traités par immunothérapie, avec une survie sans progression médiane de 90 jours, soit 3 mois. Dans l'essai CheckMate017 évaluant l'effet du Nivolumab versus Docetaxel en 2^{ème} ligne de traitement des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde pulmonaire métastatique on trouvait une médiane de survie globale de 9,2 mois et une médiane de survie sans progression de 3,5 mois. La réponse au traitement était également comparable, avec un taux de réponse partielle à 24 % dans notre étude, mesuré à 18 et 19% respectivement dans CheckMate 017 et CheckMate 057 (évaluation de l'effet du Nivolumab versus Docetaxel en 2^{ème} ligne de traitement des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire métastatique). On trouvait 28% de « stabilité » ce qui était également concordant : les taux de « stabilité » dans ces études variaient entre 25 et 29%. Enfin, on trouvait 47% de « progression » alors qu'il en était retrouvé 41 à 44% dans la littérature (34)(35).

La survie globale était associée de manière significative à l'activité du nerf vague chez les patients traités par immunothérapie avec HR à 0,737 [IC95% : 0,599-0,908] (p = 0,0042). Ce résultat était confirmé par l'analyse multivariée ajustée sur les principaux facteurs pronostiques (âge, sexe, indice de Karnofsky, statut métastatique au diagnostic) avec HR à 0,750 [IC95% : 0,602-0,936] (p=0,011). Un HRV élevé, donc une activité vagale importante, était associé à une meilleure survie globale dans cette population.

Ces données sont concordantes avec celles de la littérature. Par le passé, présenter un HRV élevé s'était déjà révélé être protecteur (44)(22)(23). Un HRV élevé était

associé à une meilleure survie dans une étude en 2010 chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (56), et dans une étude coréenne chez des patients porteurs d'un cancer en situation palliative (57). Ce résultat retient particulièrement notre attention en raison de son caractère inédit chez les patients traités par immunothérapie. Nous ne disposons d'aucune donnée expérimentale pouvant expliquer cette association et ne pouvons que formuler des hypothèses. Il s'agit peut-être de tumeurs qui seraient initialement particulièrement infiltrées de lymphocytes ? D'une part, cela leur conférerait une plus grande susceptibilité à l'immunothérapie. D'autre part, cela pourrait être à l'origine d'une forte production de cytokines pro-inflammatoires. Comme exposé dans l'introduction, les cytokines produites sont capables de stimuler les afférences vagales et ainsi d'informer le système nerveux central de l'agression tumorale. Il existerait alors une réponse anti-inflammatoire importante, médiée par les efférences vagales, et correspondant à la forte activité vagale que nous mesurons. Cette hypothèse repose sur un modèle de « rétro-contrôle » de l'inflammation médié par le nerf vague qui a été décrit (58)(59). Il ne s'agit bien sûr que d'hypothèses et ce résultat demande à être exploré. Cette association n'étant pas retrouvée chez les patients porteurs de CBNPC en 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie, la question d'un lien avec l'immunothérapie est sous-tendue.

Devant ce résultat, on peut donc s'interroger sur l'impact de l'activité du nerf vague sur la réponse à l'immunothérapie. Faute d'effectifs suffisants, nous n'avons malheureusement pas pu analyser cette association et ne pouvons conclure à ce sujet. Nous avons tout de même pu analyser l'HRV en regroupant les patients stables, en réponse partielle ou en réponse complète, et en comparant aux patients progressifs. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'activité vagale entre ces patients.

Concernant la survie sans progression, il n'y a pas d'association significative mise en évidence avec l'HRV. Il faut cependant prendre en compte l'interprétation délicate de la PFS chez les patients traités par immunothérapie. En raison de réponses atypiques, retardées, parfois précédées d'une augmentation de la taille de la tumeur due à l'afflux de cellules inflammatoires appelées « pseudo-progressions », il est nécessaire d'évaluer la réponse selon des règles précises par des examens d'imagerie rapprochés. Ainsi, si ces règles ne sont pas respectées, on risque notamment de retarder la confirmation de la progression et d'allonger faussement les durées de PFS. Toutefois, dans notre étude, la réponse à l'immunothérapie avait été évaluée selon les critères irRC, avec réalisation d'un scanner thoraco-abdominal et d'une imagerie cérébrale après 4 cycles de Nivolumab, avec confirmation d'une éventuelle progression à 1 mois soit 2 cycles supplémentaires. Si aujourd'hui les critères iRECIST semblent trouver leur place pour l'évaluation de la réponse à l'immunothérapie (60), à l'époque les critères étaient débattus et il semblait approprié d'utiliser soit les critères irRC soit les critères RECIST 1.1 (61).

4.1.4. Association aux toxicités de l'immunothérapie

Nous avons trouvé un taux de 40% d'effets indésirables tous grades confondus liés à l'immunothérapie, avec 5% de toxicités sévères. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux de la littérature où les toxicités pour les inhibiteurs de PD-1 / PDL-1 varient entre 60 et 80%, avec 10 à 20% de grades 3-4 (62)(63). Nous pouvons tout de même considérer ces données comme comparables à la littérature car il existe un biais d'attrition majeur lié au caractère rétrospectif du recueil avec un relevé des toxicités à partir du dossier médical. Nous avons donc très probablement sous-estimé la fréquence des toxicités présentées par les patients de notre étude. Nos données affichent une toxicité cutanée prédominante, qui est aussi la plus fréquente dans la

littérature, en revanche la toxicité thyroïdienne est sur-représentée par rapport aux autres toxicités dont l'évaluation est purement clinique (digestive notamment), avec un taux de 37% des toxicités totales, soit près de 14% de la totalité des patients, alors qu'on retrouve des taux voisins de 5 à 10% dans la littérature. De la même manière, cela découle de notre mode de recueil, les données objectives biologiques étant probablement plus facilement collectées et plus systématiquement rapportées dans le dossier médical.

On ne trouvait pas d'association significative entre l'activité vagale et les toxicités de l'immunothérapie, sous réserve d'un manque de puissance relatif à nos faibles effectifs (37 patients).

4.2. Remarques méthodologiques

4.2.1. Validité externe

Pour obtenir un échantillon de la population à l'étude qui soit le plus exhaustif possible, nous nous sommes appuyés sur les données du logiciel de prescription de chimiothérapie Chimio® du CHRU de Lille. Ainsi, même s'il s'agit d'un recueil rétrospectif, nous avons pu limiter les biais de sélection par l'utilisation de cette méthode de recueil. La population de l'étude était également très peu sélectionnée et par conséquent assez bien représentative de la population générale des patients atteints de CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement et sous immunothérapie.

4.2.2. Validité interne

Le critère de jugement principal dans notre étude visant à évaluer l'activité du nerf vague dans le CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement et sous immunothérapie était la survie globale. Il s'agit d'un point fort de l'étude puisqu'il

constitue un critère unique, consensuel, adapté à la question posé, validé et totalement objectif.

Une autre force de notre étude est constituée par la faible part de données manquantes. Dans la 1^{ère} partie de l'étude, de rares données sont manquantes en ce qui concerne le statut tabagique et l'histologie, 30% concernant le statut mutationnel, 13% pour l'évaluation de la meilleure réponse, et surtout une seule donnée était manquante pour les calculs de survie, alors que l'on dénombre seulement 2 perdus de vue. C'est également le cas dans la 2^{ème} partie de l'étude, avec une proportion identique de données manquantes pour le statut mutationnel, de rares cas pour le stade TNM et les sites métastatiques, une seule donnée manquante pour le relevé de toxicité et les calculs de survie, avec 5 perdus de vue.

Comme nous l'avons précisé dans la méthodologie, les toxicités, tout comme les réponses aux traitements, ont été évaluées par des critères validés et selon les recommandations.

Nous avons limité les biais de confusion par la réalisation d'une analyse multivariée qui confirmait l'association entre l'HRV et la survie globale en tenant compte des variables indépendantes qui lui sont classiquement associées (âge, sexe, indice de Karnofsky, atteinte métastatique).

Comme nous l'avons souligné, la principale limite de notre étude était donc liée à son caractère rétrospectif, engendrant un certain nombre de biais de classement. Malgré un nombre de patients remarquable pour ce type d'étude, nous pouvons tout de même déplorer un manque de puissance limitant l'analyse de certaines variables comme les toxicités ou la réponse au traitement.

4.2.3. Evaluation de la variabilité du rythme cardiaque

L'activité vagale a été évaluée par la mesure de l'HRV sur des enregistrements d'ECG. Nous avons collecté ces tracés d'ECG de manière rétrospective, ainsi nous n'avons malheureusement retrouvé de tracé datant du 1^{er} jour de traitement par immunothérapie que dans environ 40% des cas. Toutefois, 80% des tracés sont antérieurs à l'initiation du traitement, il s'agit donc bien dans la majorité des cas du tonus vagal « de base » du patient, et non sous influence de l'immunothérapie. Nous n'avons malheureusement pas recueilli le contexte de réalisation des tracés antérieurs au traitement, à savoir s'ils avaient été enregistrés en situation aiguë ou lors du début de la 1^{ère} ligne de traitement, bien qu'il semble que ce soit le plus probablement le cas au vu des habitudes du service. Les conditions d'enregistrement des ECG semblent donc relativement homogènes : à l'état stable en hôpital de jour, antérieur au début de l'immunothérapie, le 1^{er} jour de l'immunothérapie ou de la 1^{ère} ligne de traitement pour la majorité des cas.

L'utilisation d'un logiciel (ECGScan et ECGCal) pour le calcul des intervalles R-R a permis d'obtenir une mesure fiable et reproductible de ceux-ci utilisée pour le calcul de l'HRV.

La méthode de calcul de l'HRV que nous avons utilisée peut être sujet à discussion. En effet, nous avons fait le choix d'utiliser une approche de l'indice SDNN index avec un calcul s'effectuant sur 10 intervalles R-R successifs, alors qu'il se calcule habituellement à partir d'un enregistrement ECG d'une durée de 5 minutes au repos, et qu'il est comme cela validé comme reflet de l'activité parasympathique (28). Il est montré qu'en réduisant la durée de l'enregistrement, et donc le nombre de R-R, la précision de la mesure diminue, donc les chances de mettre en évidence les variations d'HRV également (24). Cependant, le SDNN index sur 10 secondes est fiable, et bien

corrélé au SDNN index selon la technique de référence (enregistré sur 5 minutes), avec un coefficient de corrélation de Pearson à 0,86, comme l'ont montré Munoz et al. dans leur étude en 2015 basée sur plus de 3000 patients (64). De plus, en s'appuyant sur la formule mathématique (Annexe 8), on peut penser que le nombre de R-R impacte plus le calcul du SDNN index que la durée. Nous rappelons qu'il s'agit de la moyenne des écart-types des espaces R-R, et que donc par définition, l'écart entre chaque R-R et le R-R moyen est ramené au nombre de R-R, et non à la durée de l'enregistrement. Certes, il n'a pas été montré de corrélation entre le SDNN index sur 10 R-R successifs et sur 10 secondes ou 5 minutes. Cependant, dans le cadre de cette étude rétrospective, nous disposions d'ECG réalisés dans un tout autre but et donc d'assez courte durée (9,6 secondes en général). D'une part il nous était donc impossible de réaliser un calcul sur 10 secondes, et encore moins sur 5 minutes. Et d'autre part, il nous semblait cohérent de proposer un calcul sur 10 R-R successifs, même si en limitant la durée d'analyse nous limitions possiblement les chances de mettre en évidence une variabilité de la durée des R-R successifs.

Secondairement, la technique de recueil est discutable, mais là encore nous avons été limité par le caractère rétrospectif de notre travail. Il est proposé dans la littérature d'autres techniques de recueil plus adaptées à une analyse temporelle sur une courte durée, notamment après stimulation vagale (alors que nous avons analysé des ECG de repos) (13).

Pour l'analyse statistique, contrairement aux données de la littérature, nous avons pris le parti de ne pas utiliser de cut-off arbitraire du HRV pour dichotomiser notre population entre une population « HRV+ », avec activité vagale importante, et une population « HRV- », présentant une moindre activité du nerf vague. Nous avons

préférentiellement comparer les médianes des variables étudiées afin de faire ressortir une association statistique plus forte.

4.3. Perspectives

L'ensemble de ces données, et notamment celles concernant la survie globale chez les patients traités par immunothérapie, sont très intéressantes à l'heure de l'essor de cette thérapeutique prometteuse. En effet si l'immunothérapie a fait ses preuves chez un grand nombre de patients, l'un des enjeux actuels est de mieux définir la population pouvant en bénéficier afin de personnaliser au mieux la prise en charge du cancer, d'optimiser l'enchaînement des lignes de traitement et également de limiter les coûts liés au traitement. Des marqueurs prédictifs de réponse tels que le dosage du PD-L1 sont validés, alors que l'on évoque la possibilité d'une combinaison de marqueurs intégrés dans un immunogramme (65). Au vu des résultats de notre étude sur l'impact du nerf vague sur la survie globale de ces patients et des données suggérées sur la réponse à l'immunothérapie, il semble intéressant d'approfondir cette piste. Il s'agit d'un travail préliminaire, et ces résultats encourageants demandent à être confirmés par une étude prospective avec une méthodologie plus stricte visant à améliorer la validité interne : en incluant un plus grand nombre de patients, avec utilisation d'ECG standardisés et systématiques en début de traitement, de durée suffisante pour utiliser un index validé sur une durée de 10 secondes et plus fiable comme le Root mean square of successive differences in R-R intervals (RMSDD). Nous pourrions également nous poser la question d'intégrer le dosage des catécholamines afin d'évaluer une association avec l'activité vagale. Par la suite, si d'avantage d'associations s'avéraient significatives, il pourrait être alors intéressant de tenter de définir une valeur seuil au-dessus de laquelle on pourrait parler « de tonus vagal prédominant », qui serait plus facilement utilisable en routine.

5. CONCLUSIONS

L'incidence du cancer du poumon reste élevée et son pronostic sombre malgré les grandes avancées thérapeutiques dont il a pu bénéficier ces dernières années. Les efforts de recherche doivent être poursuivis et aucune piste ne doit être écartée afin d'en améliorer la prise en charge et la survie. La mise en évidence des propriétés anti-inflammatoires du nerf vague et l'idée que son activité puisse impacter la survie, la réponse ou la tolérance au traitement du cancer du poumon a été très peu explorée. Notre étude avait pour objectif de décrire et d'analyser l'activité du nerf vague chez des patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire métastatique en 1^{ère} ligne de traitement en fonction de leurs caractéristiques cliniques, tumorales, et de leur survie. Alors que l'immunothérapie occupe de plus en plus de place dans l'arsenal thérapeutique de ces patients, nous nous sommes également intéressés à l'impact du nerf vague sur l'efficacité et la tolérance de ces thérapeutiques.

Nous avons mis en évidence une association significative entre l'activité du nerf vague et la survie globale chez les patients traités par immunothérapie dans le cadre d'un cancer broncho-pulmonaire métastatique : le nerf vague est protecteur, et une forte activité de celui-ci est associée à une amélioration de la survie globale de ces patients. Il s'agit d'un travail préliminaire dont les résultats sont prometteurs et suggèrent de multiples pistes de recherche dans le but d'améliorer les pratiques et de personnaliser la prise en charge des patients atteints de cancer pulmonaire.

6. ANNEXES

Annexe 1. Association des facteurs liés au patient et à la tumeur et de l'activité du nerf vague.

Annexe 1. Facteurs liés au patient et à la tumeur et activité du nerf vague.		
Variables	HRV (ms)	p
Caractéristiques du patient		
Sexe		0,790
Femme	28,44 [10,67 ; 69,61]	
Homme	28,31 [11,33 ; 52,15]	
Statut tabagique		0,120
Actif ou sevré	28,18 [10,33 ; 56,87]	
Absence	42,95 [28,44 ; 76,06]	
absence vs actif ou sevré		0,120
Caractéristiques tumorales		
Histologie		0,545
Carcinome épidermoïde	22,36 [7,85 ; 52,88]	
Carcinome non-épidermoïde	30,13 [12,08 ; 57]	
Statut mutationnel		0,145
Absence	28,30 [10,33 ; 66,77]	
KRAS	27,44 [12,84 ; 56,87]	
Mutation activatrice	50,25 [37,29 ; 98,93]	
absence de mutation vs KRAS		0,368
absence de mutation vs activatrice		0,153
KRAS vs activatrice		0,051
Atteinte ganglionnaire (N)		0,575
N0	28,30 [7,84 ; 52,88]	
N+	31,63 [12,84 ; 56,87]	
Atteinte métastatique (M)		0,559
M0	31,85 [17,46 ; 54,16]	
M+	28,24 [10,33 ; 56,87]	
Stade initial		0,536
Métastatique	28,18 [10,33 ; 56,87]	
Non métastatique	33,09 [17,46 ; 54,16]	
métastatique vs non métastatique		0,536
Site métastatique		0,0503
Osseux		

Absence	34,83 [14,85 ; 66,77]	0,135
Présence	16,41 [8,24 ; 42,95]	
Hépatique		
Absence	30,13 [12,89 ; 56,87]	0,403
Présence	8,74 [7,96 ; 52,61]	
Cérébral		
Absence	30,13 [14,17 ; 54,16]	0,155
Présence	24,93 [8,65 ; 56,87]	
Pulmonaire		
Absence	28,17 [9,16 ; 52,76]	0,998
Présence	44,36 [21,43 ; 71,89]	
Surrénale		
Absence	28,38 [10,67 ; 54,16]	0,870
Présence	26,42 [11,33 ; 66,77]	
Ganglionnaire		
Absence	28,30 [10,33 ; 56,87]	0,437
Présence	41,37 [18,79 ; 59,51]	
Pleural		
Absence	28,17 [10,01 ; 53,52]	0,525
Présence	31,64 [14,17 ; 72,24]	
Péricardique		
Absence	28,38 [11,00 ; 56,94]	0,784
Présence	24,69 [6,99 ; 44,18]	
Autre		
Absence	28,38 [10,67 ; 56,87]	
Présence	28,16 [14,85 ; 44,18]	

Analyse de l'association entre l'activité vagale et les caractéristiques liées au patient porteur d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement et liées à la tumeur, par analyse de la variance de l'HRV après transformation logarithmique.

N0 = absence d'atteinte ganglionnaire ; N+ = présence d'une atteinte ganglionnaire ; M0 = absence d'atteinte métastatique ; M+ = présence d'une atteinte métastatique.

Annexe 2. Association de l'activité du nerf vague et des facteurs pouvant l'influencer.

Annexe 2. Activité du nerf vague et facteurs pouvant l'influencer.		
Variables	HRV (ms)	p
Hypertension artérielle		0,617
Absence	28,44 [8,83 ; 71,89]	
Présence	28,30 [14,85; 44,36]	
Béta-bloquant ou anti-arythmique		0,473
Absence	28,17 [9,69 ; 57,00]	
Présence	35,33 [23,83 ; 51,36]	
Anti-inflammatoire ou corticothérapie		0,094
Absence	30,13 [12,89 ; 57,00]	
AINS	17,88 [5,58 ; 50,09]	
Corticothérapie	13,87 [8,08 ; 51,36]	
Cardiopathie ischémique		0,576
Absence	28,31 [12,08 ; 54,16]	
Présence	35,33 [7,15 ; 57,21]	
Dysthyroïdie		0,934
Absence	28,30 [10,67 ; 54,16]	
Présence	28,38 [28,16 ; 56,87]	
AVC / AIT		0,478
Absence	28,38 [11,33 ; 56,87]	
Présence	15,55 [8,44 ; 44,36]	
Maladie auto-immune		0,328
Absence	28,38 [11,33 ; 56,87]	
Présence	9,49 [9,49 ; 9,49]	

Analyse de l'association entre l'activité vagale et les facteurs potentiels pouvant l'influencer présentés par les patients porteurs d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement, par analyse de la variance de l'HRV après transformation logarithmique.

AINS = anti-inflammatoires-non-stéroïdiens ; AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire.

Annexe 3. Indice de Karnofsky.

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 4. 7^{ème} Classification TNM du cancer bronchique proposée par l'IASLC en 2009

Tableau 1 Classification TNM proposée par l'IASLC.	
T - Tumeur primitive	
TX	Tumeur ne pouvant être évaluée ou étant démontrée par les présences de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens d'endoscopie ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)
T1a	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant des caractéristiques suivantes* : <ul style="list-style-type: none"> – atteinte de bronche souche à 2 cm ou plus de la carène – invasion de la plèvre viscérale – présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructives s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon
T2a	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), diaphragme, nerf phrénique, plèvre médiastinale, péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; nodule tumoral distinct dans un autre lobe ipsilatéral
N - Ganglions lymphatiques régionaux	
NX	Ganglions ne pouvant être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques péribronchiques, hilaires et/ou intrapulmonaires du côté du poumon atteint, y compris par envahissement direct
N2	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux et/ou sous-carénaux du côté du poumon atteint
N3	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ou hilaires contralatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou contralatéraux
M - Métastase à distance	
MX	Métastase à distance ne pouvant être évaluée
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance
M1a	Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe contralatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural malin (ou péricarde)
M1b	Métastases extrathoraciques

Annexe 5. Stades selon la 7^{ème} classification TNM du cancer bronchique proposée par l'IASLC

Tableau 2 Nouveau stade TNM avec la 7 ^e édition.					
T et M (6 ^e édition)	T et M (7 ^e édition)	Stade			
		N0	N1	N2	N3
T1 (≤ 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2 et < 3cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (> 3 et < 5 cm)	T2a	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T2 (> 5 et < 7 cm)	T2b	IIA (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIB (IB)	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasion)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nodules même lobe)	T3	IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4 (extenstion)	T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB	IIIB
M1 (poumon ipsilatéral)	T4	IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 (épanchement pleural)	M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1 (poumon controlatéral)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (à distance)	M1b	IV	IV	IV	IV

Annexe 6. Critères RECIST version 1.1 selon Eisenhauer et al.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur *plus petit* axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de base. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion	Réponse globale
RC	RC	Non	= RC
RC	Non RC/Non PD	Non	= RP
RC	Non évalué	Non	= RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	= RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	= SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	= Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	= PD
Indifférent	PD	Oui ou non	= PD
Indifférent	Indifférent	Oui	= PD

Annexe 7. Critères irRC selon l'American Association for Cancer Research, 2009.

Table 1. Comparison between WHO criteria and the irRC

	WHO	irRC
New, measurable lesions (i.e., $\geq 5 \times 5$ mm)	Always represent PD	Incorporated into tumor burden
New, nonmeasurable lesions (i.e., $< 5 \times 5$ mm)	Always represent PD	Do not define progression (but preclude irCR)
Non-index lesions	Changes contribute to defining BOR of CR, PR, SD, and PD	Contribute to defining irCR (complete disappearance required)
CR	Disappearance of all lesions in two consecutive observations not less than 4 wk apart	Disappearance of all lesions in two consecutive observations not less than 4 wk apart
PR	$\geq 50\%$ decrease in SPD of all index lesions compared with baseline in two observations at least 4 wk apart, in absence of new lesions or unequivocal progression of non-index lesions	$\geq 50\%$ decrease in tumor burden compared with baseline in two observations at least 4 wk apart
SD	50% decrease in SPD compared with baseline cannot be established nor 25% increase compared with nadir, in absence of new lesions or unequivocal progression of non-index lesions	50% decrease in tumor burden compared with baseline cannot be established nor 25% increase compared with nadir
PD	At least 25% increase in SPD compared with nadir and/or unequivocal progression of non-index lesions and/or appearance of new lesions (at any single time point)	At least 25% increase in tumor burden compared with nadir (at any single time point) in two consecutive observations at least 4 wk apart

Tableau 1. Principales caractéristiques des critères OMS, RECIST et irRC.

Critères	Date de création	Mesure	Nombre de cibles	Définition de la réponse	Définition de la progression
OMS	1979	Somme du produit des 2 plus grands axes de chaque cible	Non précisé	Diminution $\geq 50\%$	Augmentation $\geq 25\%$ Apparition d'une nouvelle lésion
RECIST	2000, révisés en 2009	Somme des plus grands axes de chaque cible	Maximum 5 au total, 2 par organe	Diminution $\geq 30\%$	Augmentation $\geq 20\%$ Apparition d'une nouvelle lésion
irRC	2009	Somme du produit des 2 plus grands axes de chaque cible, en prenant en compte les nouvelles lésions	Maximum 10 lésions cibles, 5 par organe	Diminution $\geq 50\%$	Augmentation $\geq 25\%$, confirmée sur un bilan réalisé au moins 4 semaines plus tard

Annexe 8. Formule mathématique du SDNN index utilisée pour le calcul de la variabilité du rythme cardiaque (HRV).

$$\text{HRV (ms)} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Avec :

x_i = durée de l'intervalle RR_i (ms)

\bar{x} = durée moyenne des intervalles RR sur n intervalles (ms)

n = nombre d'intervalles R-R mesurés

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. sept 2015;10(9):1243-60.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
5. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):883-99.
6. Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell*. 15 juin 2010;18(6):884-901.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 24 juill 2008;454(7203):436-44.
8. Lin W-W, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 1 mai 2007;117(5):1175-83.
9. Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, Benharroch D, Iwakura Y, et al. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 mars 2003;100(5):2645-50.
10. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*. avr 2003;3(4):276-85.
11. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*. nov 2004;266(1-2):37-56.
12. Entschladen F, Drell TL, Lang K, Joseph J, Zaenker KS. Tumour-cell migration, invasion, and metastasis: navigation by neurotransmitters. *Lancet Oncol*. avr 2004;5(4):254-8.
13. Serratrice G, Verschueren A. Système nerveux autonome. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesne17-39084](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesne17-39084) [Internet]. [cité 6 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ->

14. Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2018;36(1):783-812.
15. Ek M, Kurosawa M, Lundeberg T, Ericsson A. Activation of Vagal Afferents after Intravenous Injection of Interleukin-1 β : Role of Endogenous Prostaglandins. *J Neurosci.* 15 nov 1998;18(22):9471-9.
16. Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest.* 1 déc 1997;100(11):2641-7.
17. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* mai 2000;405(6785):458-62.
18. Pavithran P, Nandeesh H, Sathiyapriya V, Bobby Z, Madanmohan T. Short-Term Heart Variability and Oxidative Stress in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *Clin Exp Hypertens.* janv 2008;30(7):486-96.
19. Gidron Y, Perry H, Glennie M. Does the vagus nerve inform the brain about preclinical tumours and modulate them? *Lancet Oncol.* 1 avr 2005;6(4):245-8.
20. De Couck M, Mravec B, Gidron Y. You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin Sci.* 1 avr 2012;122(7):323-8.
21. Erin N, Akdas Barkan G, Harms JF, Clawson GA. Vagotomy enhances experimental metastases of 4THMpc breast cancer cells and alters Substance P level. *Regul Pept.* 29 nov 2008;151(1):35-42.
22. Couck D, Marijke, Brummelen V, David, Schallier D, Grève D, et al. The relationship between vagal nerve activity and clinical outcomes in prostate and non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep.* 1 nov 2013;30(5):2435-41.
23. Couck MD, Maréchal R, Moorthamers S, Laethem J-LV, Gidron Y. Vagal nerve activity predicts overall survival in metastatic pancreatic cancer, mediated by inflammation. *Cancer Epidemiol.* 1 févr 2016;40:47-51.
24. Electrophysiology TF of the ES of C the NAS of P. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1 mars 1996;93(5):1043-65.
25. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A Cardiac Sympathovagal Reflex in the Cat. *Circ Res.* 1 févr 1973;32(2):215-20.

26. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 janv 1985;248(1):H151-3.
27. Kuo TBJ, Lai CJ, Huang Y-T, Yang CCH. Regression Analysis Between Heart Rate Variability and Baroreflex-Related Vagus Nerve Activity in Rats. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1 août 2005;16(8):864-9.
28. Masson E. Influence des affections du système nerveux central sur le système cardiovasculaire [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/2420/influence-des-affections-du-systeme-nerveux-centra>
29. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability — what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol.* 1 oct 1993;72(11):821-2.
30. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, White DE, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood.* 20 août 2009;114(8):1537-44.
31. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med.* 28 juin 2012;366(26):2517-9.
32. 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.
33. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma [Internet]. <http://dx.doi.org.doc-distant.univ-lille2.fr/10.1056/NEJMoa0810699>.2009 [cité 10 mai 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1056/NEJMoa0810699?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
34. 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. 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.
36. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.nejm.org.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1056/NEJMoa1707531>

distant.univ-lille2.fr/doi/10.1056/NEJMoa1606774?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

37. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 1 nov 2016;17(11):1497-508.
38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, 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.
39. 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 [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>. 2017 [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937>
40. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 1 avr 2016;27(4):559-74.
41. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 1 janv 2009;45(2):228-47.
42. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 1 déc 2009;15(23):7412-20.
43. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 3 juin 2018]. [Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
44. De Couck M, Gidron Y. Norms of vagal nerve activity, indexed by Heart Rate Variability, in cancer patients. *Cancer Epidemiol.* 1 oct 2013;37(5):737-41.
45. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 sept 2016;27(suppl_5):v1-27.
46. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al.

Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.

47. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 10 janv 2012;10(10):1236-71.
48. CT-15261_OPDIVO_non_epidermoide_PIC_INS_Avis3_CT15261.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15261_OPDIVO_non_epidermoide_PIC_INS_Avis3_CT15261.pdf
49. Paesmans M. Les facteurs pronostiques. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8):3S99-106.
50. Chassagnon G, Bennani S, Revel M-P. Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules. /data/revues/07618417/unassign/S0761841716301559/ [Internet]. 8 févr 2017 [cité 27 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1103321>
51. Erin N, Duymuş Ö, Öztürk S, Demir N. Activation of vagus nerve by semapimod alters substance P levels and decreases breast cancer metastasis. *Regul Pept*. 10 nov 2012;179(1):101-8.
52. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/0002870392908045?via=ihub>
53. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1 déc 1987;60(16):1239-45.
54. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: Effect of antiarrhythmic drugs - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S073510971080172X?via=ihub>
55. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension*. 1 déc 2003;42(6):1106-11.
56. Chiang J-K, Koo M, Kuo TBJ, Fu C-H. Association Between Cardiovascular Autonomic Functions and Time to Death in Patients With Terminal Hepatocellular Carcinoma. *J Pain Symptom Manage*. 1 avr 2010;39(4):673-9.
57. Kim DH, Kim JA, Choi YS, Kim SH, Lee JY, Kim YE. Heart Rate Variability and Length of Survival in Hospice Cancer Patients. *J Korean Med Sci*. août 2010;25(8):1140-5.
58. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The Cholinergic Anti-

inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Mol Med.* 2003;9(5-8):125-34.

59. Tracey KJ. The inflammatory reflex [Internet]. *Nature.* 2002 [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://www-nature-com/articles/nature01321>

60. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 1 mars 2017;18(3):e143-52.

61. Cortot AB. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie, aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie. *Rev Mal Respir Actual.* nov 2015;7(4):455-61.

62. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* 1 avr 2016;45:7-18.

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

64. Munoz ML, van Roon A, Riese H, Thio C, Oostenbroek E, Westrik I, et al. Validity of (Ultra-)Short Recordings for Heart Rate Variability Measurements. *PloS One.* 2015;10(9):e0138921.

65. Karasaki T, Nagayama K, Kuwano H, Nitadori J, Sato M, Anraku M, et al. An Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle: Towards Personalized Immunotherapy of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 mai 2017;12(5):791-803.

AUTEUR : Nom : MATTON

Prénom : Lise

Date de Soutenance : 19/06/2018

Titre de la Thèse : Activité du nerf vague dans le cancer broncho-pulmonaire métastatique, impact sur l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Oncologie thoracique

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : Cancer broncho-pulmonaire, nerf vague, immunothérapie

Résumé :

Contexte La prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a beaucoup évolué ces dernières années avec l'émergence de nouveaux traitements et notamment de l'immunothérapie, transformant son pronostic. Le nerf vague possède des propriétés anti-inflammatoires démontrées qui pourraient jouer un rôle dans l'évolution du cancer. L'objectif était d'évaluer l'activité du nerf vague en fonction des caractéristiques des patients atteints de CBNPC métastatique, son impact sur leur survie, la tolérance et l'efficacité de l'immunothérapie.

Méthode Dans cette étude rétrospective, nous avons inclus d'une part des patients pris en charge en 1^{ère} ligne de traitement, et d'autre part des patients traités par immunothérapie, pour un CBNPC métastatique au Centre hospitalier régional universitaire de Lille. L'activité du nerf vague était évaluée par la mesure d'un index de variabilité du rythme cardiaque (HRV) sur un tracé d'électrocardiogramme.

Résultats Les données concernant 95 patients atteints de CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement et de 93 patients recevant une immunothérapie ont été analysées. L'activité vagale était associée à une amélioration de la survie globale chez les patients traités par immunothérapie, avec un Hazard Ratio à 0,750 [IC95% : 0,602-0,936], ($p = 0,011$), en analyse multivariée ajustée sur les principaux facteurs de confusion. Cette association avec la survie n'était pas retrouvée chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement. La taille initiale de la tumeur était la seule caractéristique tumorale pour laquelle une corrélation positive significative à l'activité vagale était retrouvée. Ni les caractéristiques cliniques du patient ni les toxicités liées à l'immunothérapie n'étaient associées à l'activité du nerf vague.

Conclusion L'activité vagale semble associée à une meilleure survie globale chez les patients pris en charge par immunothérapie pour un CBNPC métastatique.

Composition du Jury :

Président : Pr A. Scherpereel

Assesseurs : Pr Y. Gidron, Pr A. Cortot, Dr X. Dhalluin