



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Nivolumab dans les cancers bronchiques non à petites cellules
avancés : résultats d'une étude rétrospective menée au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 11 janvier 2019 à 18H00
au Pôle Recherche
par **Enora Vauléon**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Madame le Docteur Alexandra Forestier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Alexis Cortot

Avertissement

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
1 GENERALITES SUR LE CANCER DU POUMON	9
1.1 Epidémiologie.....	9
1.2 Histologie.....	11
1.3 Classification TNM	13
1.4 Traitement des formes avancées ou métastatiques (stades III et IV)	13
2 IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE AVANCE	15
2.1 Système immunitaire et cancer	15
2.2 Points de contrôle immunitaire	17
2.3 Immunothérapie anti-tumorale dans le CBNPC	19
OBJECTIFS	22
MATERIELS ET METHODES	23
1 Sélection des patients	23
2 Recueil des données	23
3 Traitement.....	24
4 Objectifs et évaluation de la réponse tumorale	25
5 Ethique	26
6 Analyses statistiques	26
RESULTATS	28
1 Patients et traitements	28
2 Efficacité du nivolumab	33
3 Effets indésirables d'intérêts particuliers.....	39
4 Facteurs prédictifs d'efficacité du nivolumab.....	41
4.1 Survie globale	41
4.2 Survie sans progression	45
5 Prise en charge après progression sous nivolumab	50

DISCUSSION :	55
1 Comparaison de nos résultats de survie aux grands essais cliniques	55
2 Modes de réponse observés	57
3 Toxicité de l'immunothérapie	59
4 Facteurs prédictifs	64
5 Efficacité du docetaxel et stratégies thérapeutiques après immunothérapie.....	70
6 Limites de l'étude.....	72
7 Perspectives	73
CONCLUSION	75
ANNEXES	86

ABREVIATIONS

ADK : adénocarcinome

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

ALK : *Anaplastic Lymphoma Kinase*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBNPC : Cancer Broncho-Pulmonaire Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Broncho-Pulmonaire à Petites Cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

dNLR : *derived Neutrophils/(Leukocytes minus neutrophils) Ratio*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

EI : Effet Indésirable

EILI : Effet Indésirable Lié à l'Immunothérapie

ET : Ecart-Type

IMC : Index de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KRAS : *Kirsten RAt Sarcoma viral oncogene homolog*

LDH : *Lactate DeHydrogenase*

LIPI : *Lung Immune Prognostic Index*

LKB1 : *Liver Kinase B1*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD-L1 : *Programmed-Death Ligand 1*

PS : *Performance Status*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST 1.1 : *Response Criteria In Solid Tumors 1.1*

SG : Survie Globale

SOD : Somme des diamètres

STK11 : *SerineThreonine Kinase 11*

SSP : Survie Sans Progression

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TPS : *Tumor Proportion Score*

INTRODUCTION

Ces dernières années, les recherches intensives menées en cancérologie ont apporté un éclairage différent sur le processus de formation des cancers. En effet, la cancérogénèse a longtemps été principalement expliquée par l'acquisition de caractéristiques phénotypiques issues d'altérations génomiques clés au sein de la cellule cancéreuse. (1) Puis, le micro-environnement tumoral a été intégré comme acteur à part entière du processus tumoral. Celui-ci est formé de différentes composantes qui constituent un ensemble hétérogène, dynamique et communicant (figure 1). (2) On distingue parmi celles-ci l'implication du système immunitaire, l'une des voies de recherche les plus attrayantes actuellement en cancérologie et sur laquelle porte ce travail.

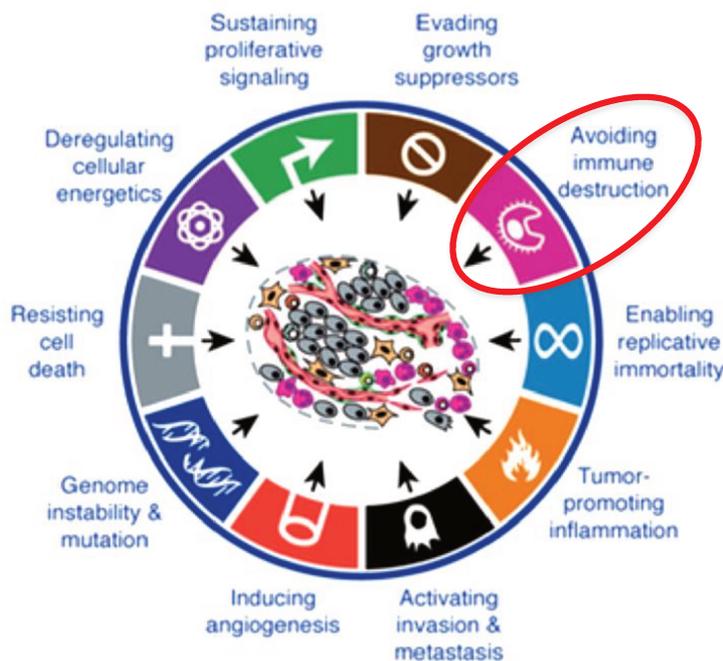


Figure 1 : Les caractéristiques du cancer et l'échappement à la réponse immunitaire des cellules tumorales (○). D'après, Hanahan et Weinberg, 2011.(2)

En effet, l'un des derniers progrès en matière de traitement anti-cancéreux a été marqué par l'arrivée de l'immunothérapie et des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Il s'agit de stratégies d'inhibition des « freins » du système immunitaire. Les premiers essais cliniques réalisés dans le mélanome et le cancer du poumon ont montré des résultats très encourageants, encore jamais observés avec la chimiothérapie. Ces découvertes ont d'ailleurs été mises en lumière récemment par la remise du prix Nobel de médecine 2018 au japonais Tasuku Honjo et à l'américain James Allison pour leurs travaux respectifs sur le récepteur PD-1 et la protéine CTLA-4. Ce nouveau traitement a suscité un véritable espoir thérapeutique chez les professionnels de santé et les patients, espoir favorisé aussi par une certaine médiatisation.

Ce travail de thèse se concentre plus particulièrement sur le cancer du poumon, une des premières indications d'immunothérapie après le mélanome. Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique puisqu'il représente la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Il est majoritairement découvert à un stade métastatique. Le taux de survie nette à 5 ans augmente mais reste mauvais et témoigne du besoin thérapeutique.

1 GENERALITES SUR LE CANCER DU POUMON

1.1 Epidémiologie

Dans le monde, le cancer du poumon a l'incidence la plus élevée après le cancer de la peau de type non-mélanome et est la première cause de décès par cancer (GLOBOCAN, 2018) (figure 2).

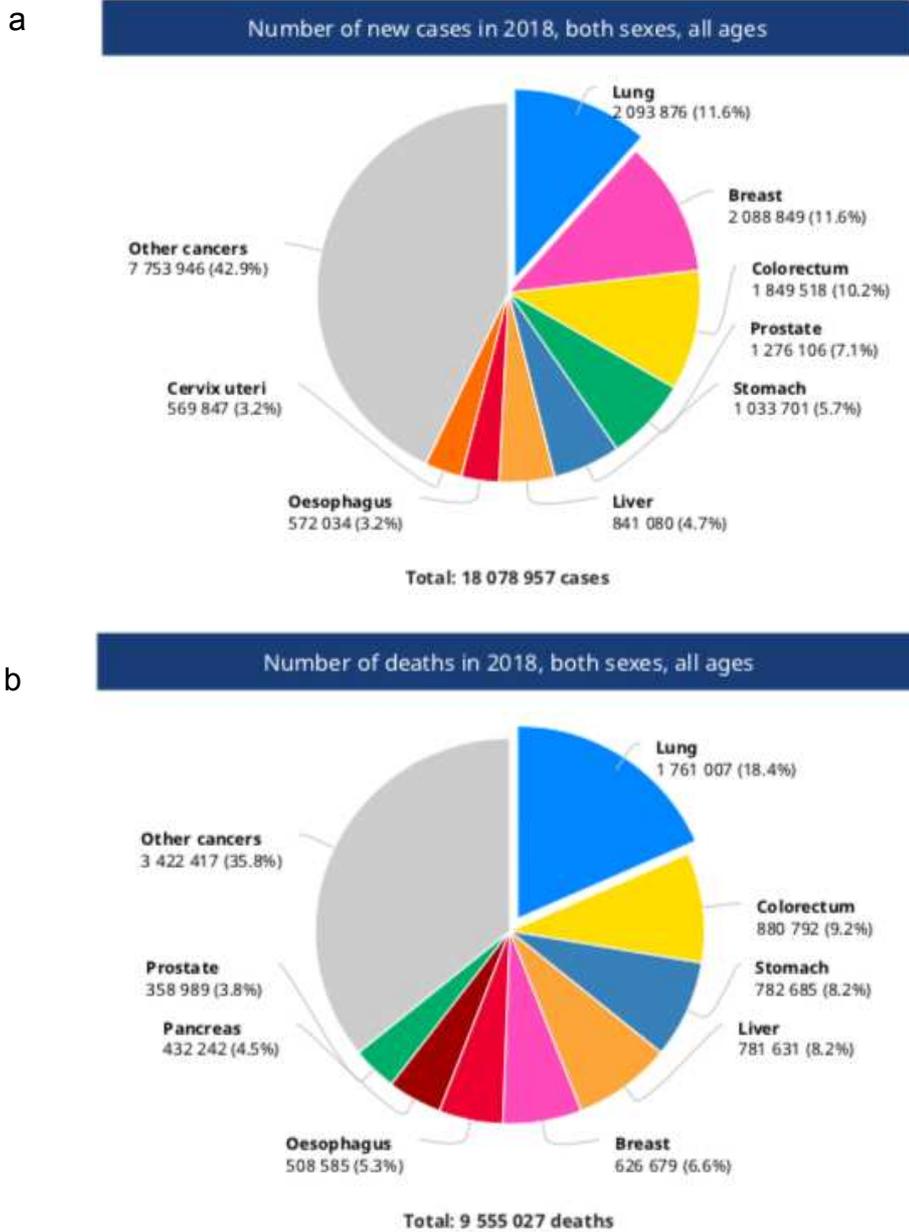


Figure 2 : Incidence (a) et mortalité (b) du cancer du poumon dans le monde (GLOBOCAN 2018)

En France, il est le quatrième cancer le plus fréquent et est aussi la première cause de décès par cancer. D'après l'Inca, l'incidence en 2017 était de 49019 nouveaux cas estimés de cancers du poumon avec 32260 cas chez l'homme et 16849 cas chez la femme. L'âge médian au diagnostic était de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme en 2015.

Le taux d'incidence entre 2005 et 2012 a diminué de 0,3% par an chez l'homme et a augmenté de 5,4% par an en moyenne chez la femme.

Les données de mortalité révèlent la survenue de 30991 décès par cancer du poumon en 2017, avec 20815 hommes et 10176 femmes, soit presque l'équivalent du nombre de décès par cancer du sein chez la femme (11883 cas). L'âge médian au moment du décès était de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme en 2015. Le taux de mortalité entre 2005 et 2012 a diminué de 2,2 % par an en moyenne chez l'homme et a augmenté de 4,6% par an en moyenne chez la femme. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans était de 17 % (16 % chez l'homme, 20 % chez la femme) et sur l'âge à 10 ans était de 10 % (9 % chez l'homme et 13 % chez la femme) en 2015. (3)

Un certain nombre de facteurs environnementaux et liés au mode de vie ont été associés au développement du cancer du poumon, dont le plus important est le tabagisme. En effet, on estime qu'il représente 80 à 90% de tous les cancers du poumon. La prévention du tabagisme et l'arrêt de celui-ci pourraient conduire à une réelle diminution de l'incidence de cette maladie. (4) (5)

1.2 Histologie

Sur le plan histologique, la répartition des tumeurs pulmonaires repose sur la classification internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) réactualisée en 2015 (Annexe 1).

Les cancers pulmonaires sont répartis entre quatre types : les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) et, au sein du groupe des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC), les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. Les CBNPC représentent actuellement 80 à 90% de tous les cancers pulmonaires. La catégorie histologique la plus fréquente est l'adénocarcinome, représentant environ 50% de tous les cancers pulmonaires. (6)

La nouvelle classification OMS 2015 a apporté de nombreux changements par rapport à la classification de 2004, dans le but de proposer un traitement personnalisé aux patients. (7) Les changements les plus notables concernent l'utilisation de l'immunohistochimie et l'accent mis sur la biologie moléculaire. (8) Le diagnostic histologique des CBNPC est en effet crucial pour la stratégie thérapeutique. Il est indispensable de distinguer les adénocarcinomes des carcinomes épidermoïdes pour lesquels un certain nombre de molécules n'est pas adapté (bévacizumab, pémetrexed, inhibiteur de tyrosine kinase). L'immunohistochimie est l'une des techniques clés lorsque l'analyse morphologique ne suffit pas à identifier le sous-type histologique avec notamment les marqueurs TTF1+ et p40. La biologie moléculaire intervient ensuite dans certains cas afin de rechercher des altérations moléculaires, à la fois biomarqueurs d'efficacité et cibles thérapeutiques d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

De nouveaux tests prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie s'inscrivent depuis peu dans les pratiques, avec notamment l'évaluation de l'expression de PDL-1 (9) et, de façon plus exploratoire, de la charge mutationnelle tumorale (10).

Cependant, la réalisation de ces techniques dépend de la disponibilité des traitements dans les pays et varie selon les systèmes de santé. D'après les dernières recommandations de l'ESMO 2018, il doit être au minimum recherché les mutations EGFR et BRAF V600E, les réarrangements ALK et ROS1, pour tous les stades avancés d'adénocarcinomes et pour les stades avancés de carcinomes épidermoïdes de patients non-fumeurs. Il est aussi recommandé d'évaluer l'expression de PDL-1 dans tous les CBNPC. (11) En France, ces analyses sont réalisées de manière systématique ainsi que la recherche des mutations KRAS, HER2 et cMET exon 14. Le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) tend à augmenter le nombre de ces biomarqueurs analysables.

1.3 Classification TNM

La classification TNM utilisée est la 8ème édition de l'UICC (*Union for International Cancer Control*) et de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) datant de 2017 (Annexe 2) (12) (13). Il s'agit d'une réactualisation de la précédente classification de 2009 gardant comme objectif de fournir une nomenclature sur l'étendue anatomique du cancer. Elle est indispensable pour le choix du traitement et l'évaluation pronostique du patient ainsi que pour la standardisation des prises en charge au niveau international et au sein des grands essais cliniques.

A partir de cette classification, le CBNPC est habituellement classé selon trois stades : localisé (stades I et II), localement avancé (stades IIIA et IIIB) et métastatique (stade IV), qui guident majoritairement le choix du traitement en pratique clinique (Annexe 3).

1.4 Traitement des formes avancées ou métastatiques (stades III et IV)

La prise en charge est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire et doit prendre en compte plusieurs facteurs, notamment le type histologique, la biologie moléculaire, le *performance status* (PS), l'âge, les comorbidités, les préférences du patient. Il ne doit aussi pas être perdu de vue l'intention palliative du traitement avec comme objectifs principaux une augmentation de la durée de vie et une amélioration de la qualité de vie.

Depuis une quinzaine d'années, les stratégies thérapeutiques dans le CBNPC ne cessent de se modifier et ont été bouleversées par l'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.

Avant leur développement, la première ligne de traitement reposait sur un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine. Plusieurs méta analyses ont montré un bénéfice de la chimiothérapie versus les soins de confort. Il a notamment été retrouvé un taux de survie à 1 an de 29 % versus 20 % et une survie globale de 6 mois versus 4,5

mois en faveur de la bithérapie versus les soins de support exclusifs (14). Le doublet de chimiothérapie est composé d'un sel de platine (cisplatine ou, en cas de contre-indication, carboplatine) associé à l'une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel ou paclitaxel), vinorelbine. Les études réalisées ont montré une efficacité comparable pour ces différentes combinaisons (15) (16). En seconde ligne, une monothérapie par une des molécules non utilisée initialement avec le sel de platine était préconisée. Le docétaxel était la molécule la plus communément utilisée depuis la démonstration de son efficacité en 1999, avec un taux de réponse de 7,5 %, une médiane de survie globale de 7 mois et une estimation du taux de survie à 1 an de 37%. (17)

L'arrivée des thérapies ciblées a été l'un des premiers tournants majeurs dans la prise en charge des CBNPC de stade avancé. Il est désormais recommandé en première ligne un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase en cas de présence d'une altération moléculaire ciblable (mutations EGFR ou BRAF V600E, réarrangements ALK ou ROS1). D'après les résultats de l'étude Biomarqueurs publiés en 2016, la présence de ce type d'altération génétique est en effet associée à une amélioration de la survie sans progression en première ligne (10,0 mois versus 7,1 mois ; $p < 0,0001$) et de la survie globale (16,5 mois versus 11,8 mois; $p < 0,0001$) par rapport aux patients ne présentant pas ce type d'altération et traités par chimiothérapie (18).

Cependant, cela ne représente qu'une faible proportion de patients car une altération moléculaire ciblable est retrouvée dans seulement 20% des adénocarcinomes pulmonaires (19).

Le deuxième changement notable a été marqué par l'arrivée de l'immunothérapie en 2015. Actuellement, le nivolumab et le pembrolizumab, anticorps anti-PD1, et l'atezolizumab, anticorps anti-PDL-1, disposent d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France pour le traitement des CBNPC de stade avancé. Ces traitements prennent en effet une place de plus en plus importante au sein de la prise en charge des

CBNPC, comme indiqué dans les arbres thérapeutiques proposés par les dernières recommandations de l'ESMO 2018 (Annexe 4) (11).

2 IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE AVANCE

L'immunothérapie est une nouvelle thérapie anti-cancéreuse. Elle diffère de la chimiothérapie traditionnelle, qui cible principalement la division cellulaire, et des thérapies ciblées, qui interfèrent avec les événements moléculaires clés dans les cellules tumorales. Les objectifs de l'immunothérapie sont les suivants : aider à la reconnaissance du cancer comme élément étranger par le système immunitaire, stimuler la réponse immunitaire, lever l'inhibition du système immunitaire qui permet la tolérance de la croissance tumorale.

2.1 Système immunitaire et cancer

Réponse immune anti-tumorale :

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'organisme contre les particules étrangères, telles que les bactéries ou les virus, mais aussi les cellules anormales, telles que les cellules cancéreuses. Les altérations génétiques et épigénétiques des cancers fournissent un ensemble divers d'antigènes que le système immunitaire peut utiliser pour reconnaître les cellules tumorales comme anormales et instaurer une réponse immunitaire anti-tumorale.

Il existe deux types de réponses : la réponse innée et la réponse adaptative. L'activation de la réponse innée est indispensable à l'induction et à l'orientation de la réponse immune adaptative. La réponse adaptative est spécifique de l'antigène et limitée dans le temps à l'éradication de l'agresseur dont elle garde la mémoire. Les principaux acteurs sont les lymphocytes T et B. Les lymphocytes B sont responsables de la réponse humorale (production d'anticorps), les lymphocytes T sont responsables de la réponse

cellulaire (auxillaire ou cytotoxique). La réponse cellulaire est décrite comme la voie majeure de l'immunité anti-tumorale (Figure 3) (20).

Cette capacité du système immunitaire à reconnaître et éliminer les cellules tumorales est appelée « immuno-surveillance ».

Cependant, il a été démontré que les cellules cancéreuses parviennent à déjouer le système immunitaire et proliférer jusqu'à atteindre le stade de cancer. On parle alors d'«échappement» à la réponse immunitaire anti-tumorale.

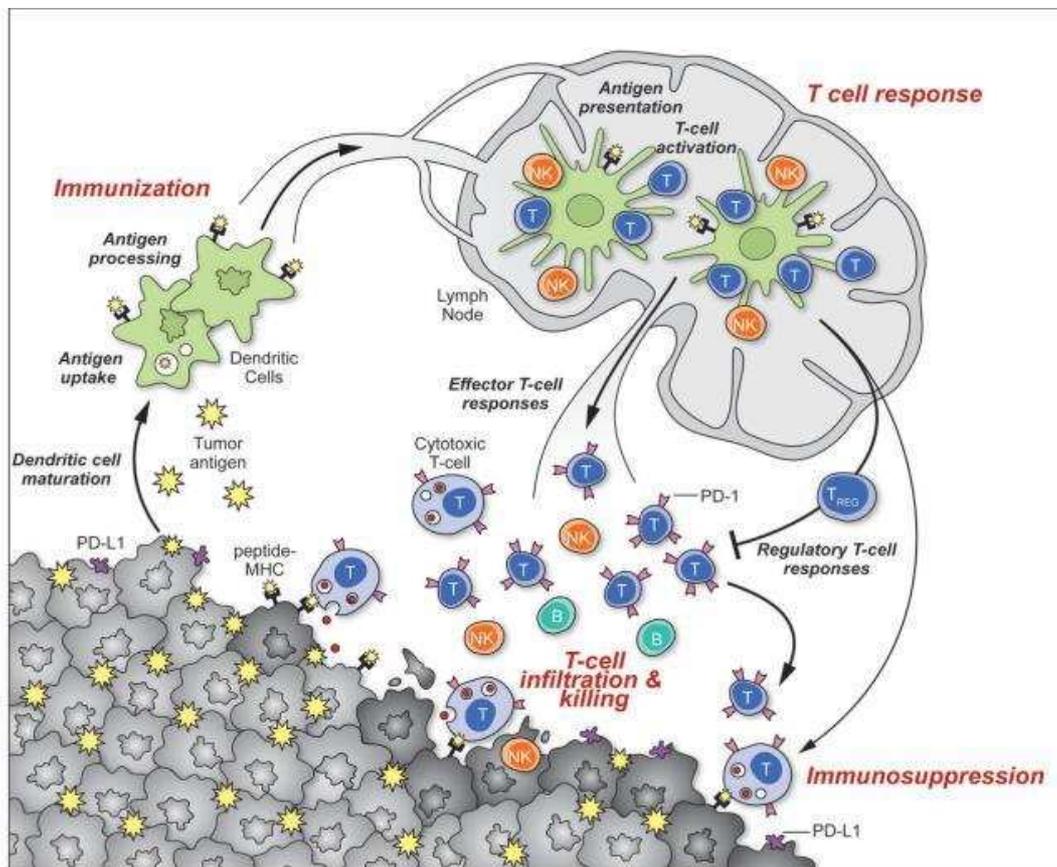


Figure 3 : Immunité anti-tumorale. D'après Mellman et al, 2011.(20)

Echappement à la réponse immune anti-tumorale :

La découverte d'un échappement des cellules tumorales à la surveillance immunitaire a été intégrée à la théorie de l'«immuno-editing» ou « théorie des trois E ». Ainsi, les interactions entre les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses

évolueraient en trois phases successives, une première phase d'Élimination pendant laquelle les cellules immunitaires reconnaissent et détruisent la majorité des cellules tumorales, une seconde phase d'Équilibre pendant laquelle les cellules tumorales persistantes sont en état de dormance et continuent d'accumuler des anomalies génétiques, une phase finale d'Échappement pendant laquelle la tumeur prolifère et se dissémine dans l'organisme (21) (22).

De nombreux mécanismes et/ou facteurs tels que les points de contrôle immunitaire (ou *immune checkpoints*) peuvent expliquer l'échappement des tumeurs à l'immuno-surveillance.

2.2 Points de contrôle immunitaire

L'amplitude et la qualité de la réponse cellulaire sont régulées par un équilibre entre des signaux de co-stimulation et d'inhibition. Cela se produit au niveau de la « synapse » immunologique, au sein de laquelle sont présents de nombreux points de contrôle qui permettent une régulation chronologique et biologique de la réponse immune (Figure 4). Dans des conditions physiologiques normales, les points de contrôle immunitaires sont essentiels au maintien de la tolérance au soi (c'est-à-dire à la prévention de l'auto-immunité) et à la protection des tissus contre les dommages en cas de réponse immunitaire. Lors de la réponse immune anti-tumorale, ces mécanismes peuvent être dérégulés par les cellules cancéreuses. On dit alors que la tumeur « freine » le système immunitaire.

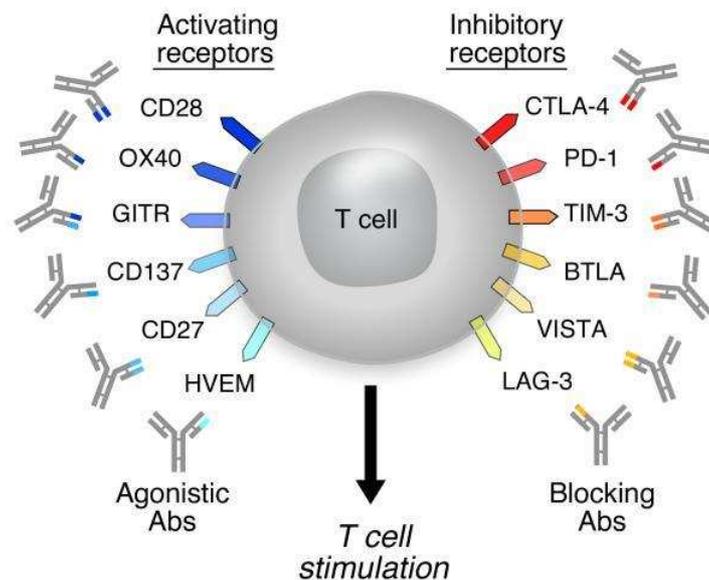


Figure 4 : Points de contrôle immunitaire. D'après Mellman et al, 2011.(20)

PD-1 est l'un des principaux points de contrôle identifié. Il fait partie de la famille des récepteurs CD28. Il est principalement exprimé par les cellules T activées et est un régulateur négatif de leur activité lorsqu'il se lie aux ligands PDL-1 ou PDL-2. Il a été montré que ces ligands, principalement PD-L1, pouvaient être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral. La liaison PDL-1/PD-1 entraîne alors une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines et par conséquent une diminution de la réponse anti-tumorale (23). Cette expression de PDL-1 par les cellules tumorales a été identifiée comme l'un des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire anti-tumorale.

Cette découverte a conduit au développement d'« inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », des traitements pouvant bloquer ces « points de contrôle ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales. C'est actuellement l'un des principes majeurs de l'immunothérapie anti-tumorale.

2.3 Immunothérapie anti-tumorale dans le CBNPC

Le cancer du poumon était historiquement considéré comme peu immunogène, en raison des faibles réponses observées dans les études historiques avec les cytokines ou vaccins. (24) (25) Mais les récentes études liées au développement des inhibiteurs de points de contrôle ont infirmé cette hypothèse. Les premiers résultats encourageants dans le cancer du poumon ont été observés avec le nivolumab.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) exprimé par les lymphocytes T, et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2 exprimés par les cellules tumorales. Le nivolumab potentialise ainsi les réponses des cellules T, et notamment les réponses anti-tumorales.

Les études pivots randomisées ayant conduit à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du nivolumab sont les études Checkmate 017 et Checkmate 057, menées, respectivement, dans le CBNPC de type épidermoïde et de type non épidermoïde, localement avancé ou métastatique. Elles ont comparé l'efficacité et la tolérance du nivolumab à la posologie de 3mg/kg toutes les 2 semaines au docétaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines en deuxième ligne de traitement. Les résultats ont montré une amélioration de la survie globale de 3,2 mois (HR = 0,59 ; IC 95% [0,44-0,79] ; p < 0,001) pour la première étude et de 2,8 mois (HR = 0,73 ; IC 95% [0,59-0,89], p = 0,015) pour la seconde en faveur du nivolumab. Le taux de survie sans progression était en revanche amélioré de manière significative en faveur du nivolumab uniquement dans les CBNPC de type non épidermoïde (26)(27). Le nivolumab est depuis autorisé en France en seconde ligne de traitement pour la prise en charge du CBNPC de stade avancé.

D'autres inhibiteurs de points de contrôle ont ensuite fait la preuve de leur efficacité. L'étude KEYNOTE 0-10 a comparé la tolérance et l'efficacité du pembrolizumab, anticorps anti-PD1, au docétaxel en deuxième ligne de traitement pour les CBNPC de stade avancé

exprimant PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS, *Tumor proportion score*) supérieur ou égal à 1%. Deux posologies de pembrolizumab étaient étudiées : 2 mg/kg toutes les 3 semaines et 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Lors de l'analyse finale, la médiane de survie globale était significativement plus élevée en faveur du pembrolizumab, avec une durée de 10,4 mois dans le groupe 2mg/kg et de 12,7 mois dans le groupe 10 mg/kg versus 8,2 mois dans le groupe docétaxel (avec respectivement, HR=0,71, IC95% [0,58-0,88], $p < 0,00076$ et HR=0,61, IC95% [0,49-0,75], $p < 0,00002$). En revanche, il n'était pas observé de différence de survie selon la posologie d'anti-PD1 administrée (HR =1,17, IC95% [0,94-1,45], $p = 0,16$) (28). Le pembrolizumab a ensuite été évalué en première ligne dans l'étude KEYNOTE-024 à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines en comparaison à une chimiothérapie standard à base de sels de platine dans les tumeurs exprimant fortement le PDL-1 (TPS $\geq 50\%$). Lors de l'analyse finale, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) était de 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab versus 6 mois dans le groupe traitement standard (HR = 0,50 ; IC95% [0,37-0,68], $p < 0,001$). La médiane de SG n'était alors atteinte dans aucun des deux groupes (29).

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

L'atezolizumab, anticorps anti-PDL-1, est la troisième molécule à avoir obtenu une AMM et est indiqué en deuxième ligne de traitement du CBNPC avancé. L'étude pivot de phase III OAK a comparé l'atezolizumab à la posologie de 1200mg toutes les 3 semaines au docétaxel administré à 75mg/m² toutes les 3 semaines. Lors de l'analyse finale, la médiane de survie globale était de 12,6 mois pour le groupe atezolizumab versus 9,7 mois dans le groupe docetaxel (HR = 0,73, IC95% [0,53-0,99], $p=0,0404$). (30)

L'immunothérapie a également fait la preuve de son efficacité dans le traitement adjuvant des CBNPC localement avancés non opérables traités par radiochimiothérapie. L'essai pivot PACIFIC a comparé l'efficacité du durvalumab, anticorps anti-PDL1, administré à la posologie de 10mg/kg toutes les deux semaines pendant 1 an versus placebo, après traitement par radiochimiothérapie. Les résultats de survie globale ont montré une amélioration significative en faveur du durvalumab (HR= 0,68 ; IC 99,73% [0,47-0,997], p=0,0025).

Tableau 1 : Inhibiteurs de points de contrôle ayant obtenu une AMM dans le traitement des CBNPC

Molécules	Indications	Date de l'AMM
Nivolumab (anticorps anti-PD1)	CBNPC de stade III/IV de type épidermoïde en 2 ^{ème} ligne	Juillet 2015
	Extension d'indication aux types non épidermoïdes	Avril 2016
Pembrolizumab (anticorps anti-PD1)	CBNPC de stade III/IV, PD-L1 \geq 1%, en 2 ^{ème} ligne	Juillet 2016
	CBNPC de stade III/IV, PD-L1 \geq 50%, en 1 ^{ère} ligne	Janvier 2017
Atezolizumab (anticorps anti-PDL1)	CBNPC de stade III/IV en 2 ^{ème} ligne	Septembre 2017
Durvalumab (anticorps anti-PDL1)	CBNPC de stade III non opérable, PD-L1 \geq 1, n'ayant pas progressé après radio-chimiothérapie concomitante à base de platine	Septembre 2018

OBJECTIFS

Les essais prospectifs randomisés incluent des patients sélectionnés ne reflétant pas toujours la pratique clinique quotidienne.

L'objectif principal de ce travail de thèse était alors d'évaluer l'efficacité du nivolumab à partir de données de vie réelle et de comparer les résultats à ceux obtenus dans les études pivots.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer la tolérance de l'immunothérapie,
- de rechercher des facteurs prédictifs d'efficacité du nivolumab,
- d'évaluer l'efficacité de la première ligne de traitement administrée après progression sous nivolumab .

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, monocentrique, conduite dans le Service d'Oncologie Thoracique au CHU de Lille, sur une cohorte de 155 patients.

1 Sélection des patients

Le nivolumab a été disponible au CHU de Lille à partir de mai 2015. Tous les patients consécutifs ayant reçu au moins une injection à partir de cette date ont été inclus jusqu'en mars 2017. Les cas étaient identifiés par le suivi de la programmation en hôpital de jour. Les patients devaient être atteints d'un CBNPC de stade localement avancé ou métastatique ayant récidivé ou progressé après ou pendant une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine. En cas de tumeur avec une mutation activatrice de l'EGFR, réarrangement ALK, mutation de BRAF V600E ou réarrangement de ROS1, les patients devaient d'abord avoir reçu un traitement par thérapie ciblée pour ces altérations moléculaires.

2 Recueil des données

Les données des patients ont été collectées à partir des logiciels SILLAGE et CHIMIO du CHU de Lille.

Pour chaque patient, les éléments suivants ont été recueillis à l'initiation du nivolumab :

- caractéristiques cliniques : centre initial de prise en charge, âge, sexe, statut tabagique, exposition professionnelle, PS, poids, Index de Masse Corporelle (IMC), perte de poids > 10% du poids de forme ;
- caractéristiques tumorales : ancienneté de la maladie, type histologique, présence ou absence d'altération moléculaire, stade au diagnostic, antécédents de métastases cérébrales, sites métastatiques à l'initiation du traitement ;

- caractéristiques des traitements antérieurs : chirurgie, nombre de lignes reçues, traitement par docetaxel, radiothérapie dans les 6 mois précédents le début du nivolumab, délai entre le dernier traitement reçu et la première injection de nivolumab ;
- le taux des marqueurs biologiques sanguins suivants : leucocytes, lymphocytes, neutrophiles, plaquettes, CRP, LDH, albumine ;
- date de décès ou à défaut la date de la dernière consultation.

Les prélèvements sanguins devaient avoir été réalisés dans les 15 jours précédents le début du traitement par nivolumab. Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement anti-cancéreux entre la date du prélèvement et la première cure de nivolumab.

Les patients étaient considérés à risque de dénutrition s'ils présentaient au moins l'un des éléments suivants : perte de poids > 10% par rapport au poids de forme et /ou IMC < 18,5 kg/m² (ou < 21 kg/m² si âge ≥ 70 ans) et/ou albuminémie < 35 g/L.

A partir des données biologiques, il était calculé le ratio neutrophiles/lymphocytes, le ratio plaquettes/lymphocytes et le dNLR (*derived Neutrophils/[Leucocytes minus neutrophils] Ratio*) correspondant au ratio du taux de neutrophiles/(taux de leucocytes moins taux de neutrophiles). Les valeurs biologiques étaient aussi analysées selon le LIPI (*Lung Immune Prognostic Index*), un index établi par une équipe de l'Institut Gustave Roussy et prenant en compte le dNLR et le taux de LDH (31). Les patients étaient alors associés à un score selon la présence ou non d'un dNLR supérieur ou égal à 3 et d'un taux de LDH supérieur à la normale (score favorable : 0 facteur ; score intermédiaire : 1 facteur ; score défavorable : 2 facteurs).

3 Traitement

Le nivolumab était administré à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines en perfusion de 60 minutes par voie intra-veineuse. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression, arrêt pour altération de l'état général, décès, toxicité inacceptable, souhait du

patient ou surveillance après deux ans de traitement. Aucun ajustement de dose n'était réalisé. La première évaluation clinique et biologique de la tolérance était effectuée à quinze jours, avant la deuxième injection.

4 Objectifs et évaluation de la réponse tumorale

La survie globale sous nivolumab (SG1) a été définie comme le délai entre la date de la 1^{ère} cure de nivolumab et la date de décès du patient (toutes causes confondues). La survie globale sous traitement après nivolumab (SG2) a été définie comme le délai entre la date de la 1^{ère} cure de traitement administré après nivolumab et la date de décès du patient (toutes causes confondues). La survie sans progression sous nivolumab (SSP1) et sous traitement après nivolumab (SSP2) étaient définies par le délai entre la date de la première injection et la date d'observation d'une progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1 (Annexe 5) ou du décès du patient (toutes causes confondues). Le taux de réponse objective était défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement. Le taux de contrôle de la maladie était défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète, partielle ou stable au cours du traitement. Dans tous les cas, si le décès n'avait pas eu lieu à la date de l'analyse, les patients étaient censurés. Les patients perdus de vue au cours du suivi ont été censurés à la date du dernier suivi.

Les patients étaient suivis de manière continue pendant le traitement avec une évaluation clinique et biologique avant chaque injection, puis tous les 3 mois en cas d'arrêt du nivolumab. L'évaluation en imagerie était faite par scanner thoraco-abdomino-pelvien, scanner ou IRM cérébrale et TEP-scanner toutes les 2 cures (4 injections) de nivolumab et toutes les 3 cures en cas de traitement après nivolumab.

La tolérance du traitement a été évaluée par la fréquence de survenue d'effets indésirables d'intérêt particulier (d'origine immunitaire suspectée et/ou sévères) retranscrits dans les courriers d'hôpital de jour et selon les critères CTCAE version 4.0.

5 Ethique

Une déclaration des données recueillies a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés le 2 septembre 2015 (référence DEC2015-65).

6 Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie globale et la survie sans progression sous nivolumab et sous chimiothérapie ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier.

La recherche des facteurs prédictifs à la survie globale et à la survie sans progression sous nivolumab a été effectuée avec un test du Log-Rank pour les variables qualitatives et avec un modèle de Cox pour les variables quantitatives. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazards ratio et leur intervalle de confiance. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld et l'hypothèse de log-linéarité à partir des résidus de Martingales.

Les comparaisons des marqueurs biologiques avec les groupes de survie sans progression ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, et à l'aide d'un test de Kruskal Wallis pour les paramètres continus.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

RESULTATS

1 Patients et traitements

Au total, 155 patients ont été traités par nivolumab entre juin 2015 et mars 2017. Il s'agissait de patients suivis au CHU de Lille ou adressés par d'autres centres de la région n'ayant pas le nivolumab à disposition (Figure 5).

Initialement, 161 patients étaient éligibles pour recevoir le traitement par nivolumab. Mais six patients ne l'ont finalement pas reçu et ont été exclus de l'analyse. Plusieurs raisons l'expliquaient. Trois patients ont présenté l'apparition de nouvelles lésions cérébrales non traitées avant la première injection devant lesquelles il a été décidé de ne pas débiter l'immunothérapie. Un autre patient a présenté une dermatose paranéoplasique nécessitant l'introduction d'une corticothérapie à 10mg/j de prednisone et contre-indiquant l'immunothérapie. Enfin, les deux autres patients ont présenté une altération de l'état général brutale ne permettant pas de débiter un traitement systémique anti-cancéreux.

L'âge moyen des patients était de 62 ans. La plupart des patients étaient des hommes, fumeurs actifs ou sevrés, de PS 0 ou 1 et avaient une maladie métastatique. Le nivolumab était introduit majoritairement en deuxième ou troisième ligne de traitement. Les principales autres caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le tableau 2.

La médiane de suivi était de 31,7 mois avec un minimum de 19,9 mois et un maximum de 41,4 mois. Le nombre médian d'injections de nivolumab était de 6 (Q1-Q3 : 4-14). Les injections de nivolumab ont été espacées à une fois par mois pour un patient en raison d'une asthénie. Au moment de l'analyse, 11 patients (7,1 %) étaient encore traités par nivolumab. Quarante-et-un patients (51,6%) ont ensuite reçu un autre traitement systémique anti-cancéreux pour progression après le nivolumab.

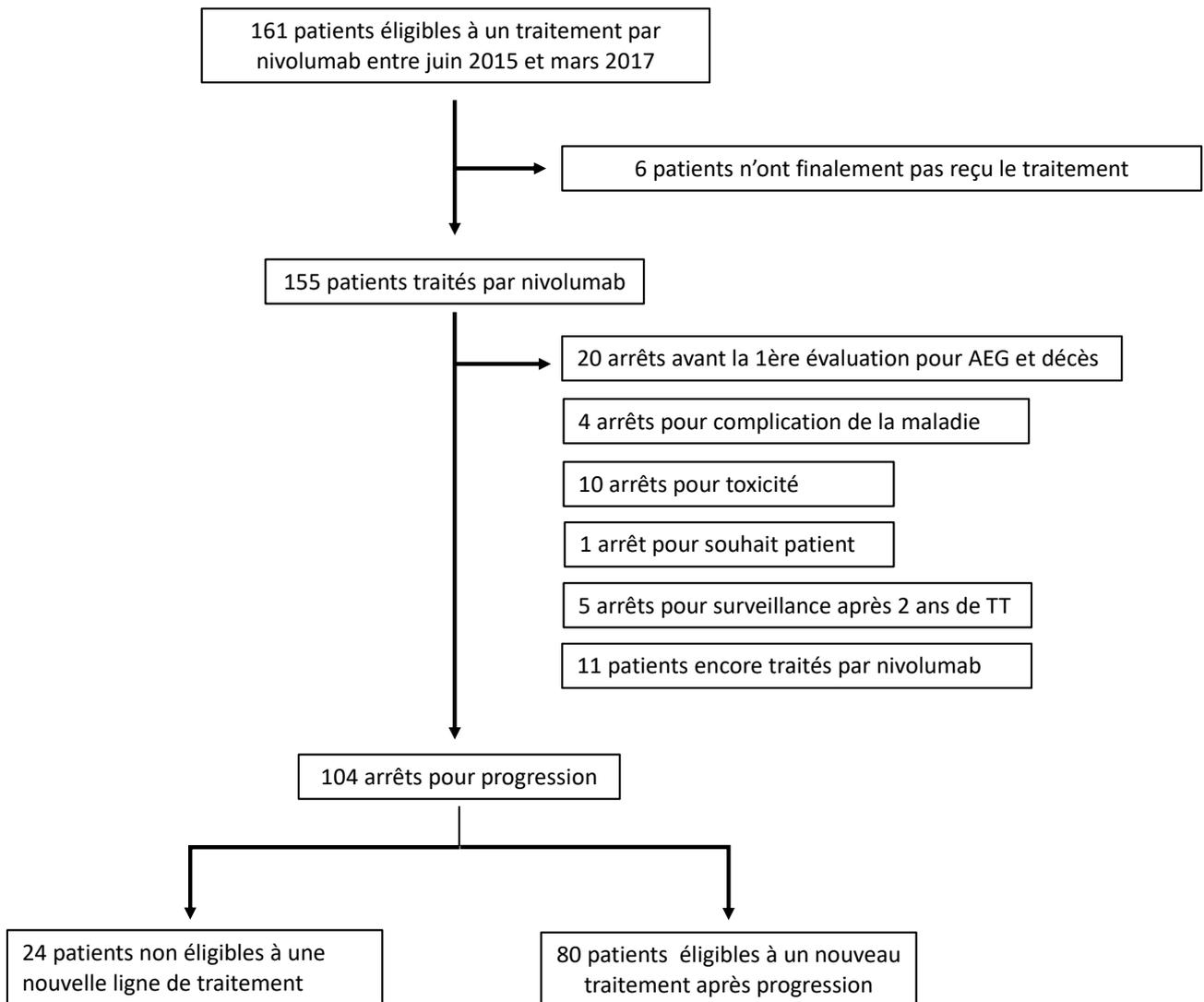


Figure 5 : Diagramme de flux de la population globale

Tableau 2 : Caractéristiques de la population (N=155)**Tableau 2a : Caractéristiques démographiques****Centre initial de prise en charge (n, %)**

CHU de Lille	82 (52,9)
Autres	73 (47,1)

Age (ans)

Moyenne +/- écart-type	62.3 +/- 9.2
< 65 ans (n,%)	101 (65,2)
> ou = 65 ans et < 75 ans (n,%)	38 (24,5)
> ou = 75 ans (n,%)	16 (10,3)

Sexe, n (%)

Homme	114 (73,5)
Femme	41 (26,5)

Tabac, n (%)

Oui	137 (88,4)
Non	16 (10,3)
Non reporté	2 (1,3)

Exposition professionnelle, n (%)

Oui	29 (18,7)
Non	117 (75,5)
Non reporté	9 (5,8)

Performance status, n (%)

0	82 (52,9)
1	72 (46,5)
2	1 (0,6)

IMC (kg/m²), n (%)

< 18,5 (ou < 21 si ≥ 70 ans)	25 (16,1)
≥ 18,5 (ou ≥ 21 si ≥ 70 ans)	130 (83,9)

Perte de poids > 10%, n (%)

Non	91 (58,7)
Oui	53 (34,2)
Non reporté	11 (7,1)

Tableau 2b : Caractéristiques tumorales	
Ancienneté de la maladie	
Médiane, mois (Q1-Q3)	14,0 (7,2 - 24,4)
Non reporté, n (%)	1 (0,6)
Stades de la maladie au diagnostic, n (%)	
I - II	17 (11)
III - IV	135 (87,1)
Non reporté	3 (1,9)
Type histologique, n (%)	
Adénocarcinome	95 (61,3)
- Adénocarcinome lépidique	4
Carcinome épidermoïde	47 (30,3)
Les 2 contingents	2 (1,3)
Autres	9 (5,8)
Non reporté	2 (1,3)
Positifs pour les altérations moléculaires d'intérêts, n (%)	
EGFR	6 (3,9)
ALK	1 (0,6)
MET	10 (6,5)
KRAS	42 (27,1)
STK11	3 (1,6)
Autres	16 (10,3)
Non reporté	10 (6,5)
ATCD de métastases cérébrales, n (%)	
Oui	29 (18,7)
Non	126 (81,3)
Métastases à l'initiation du nivolumab, n (%)	
Pulmonaires	70 (45,2)
Osseuses	54 (34,8)
Hépatiques	29 (18,7)
Pleurales	29 (18,7)
Surréaliennes	27 (17,4)
Ganglionnaires	24 (15,5)
Autres sites	19 (12,3)
Nombre de sites métastatiques à l'initiation du nivolumab, n (%)	
0	15 (9,7)
1	56 (36,1)
2	43 (27,7)
3	28 (18,1)
4	7 (4,5)
≥ 5	6 (3,9)

Tableau 2c : Caractéristiques des traitements antérieurs**Nombre de lignes antérieures de traitement, n (%)**

1	63 (40,6)
2	58 (37,4)
3	18 (11,8)
4	6 (3,9)
≥ 5	7 (4,5)
Non reporté	3 (1,9)

Traitement antérieur par docétaxel, n (%)

Oui	63 (40,6)
Non	91 (58,7)
Non reporté	1 (0,6)

Délai entre le dernier traitement reçu et la 1^{ère} injection de nivolumab

Médiane, mois (Q1 ; Q3)	1,8 (1 ;4,1)
Non reporté, n (%)	7 (4,5)

Chirurgie à visée curative, n (%)

Oui	33 (21,3)
Non	122 (78,7)

Traitement par radiothérapie dans les 6 mois avant nivolumab, n (%)

Oui	42 (27,1)
Non	112 (72,3)
Non reporté	1 (0,6)

Tableau 2d : Caractéristiques biologiques**Albumine, n (%)**

< 35 g/L	57 (36,8)
≥ 35 g/L	80 (51,6)
Non reporté	18 (11,6)

LDH (UI/L)

Moyenne (ET)	296,2 (253,1)
Non reporté, n (%)	49 (31,6)

CRP (mg/L)

Moyenne, (ET)	59,5 (68,5)
Non reporté, n (%)	68 (43,9)

Ratio neutrophiles/lymphocytes, n (%)

< 5	52 (33,5)
≥ 5	62 (40,0)
Non reporté	41 (26,5)

Suite tableau 2d	
Ratio plaquettes/lymphocytes, n (%)	
≤ 200	40 (25,8)
> 200	74 (47,7)
Non reporté	41 (26,5)
dNLR, n(%)	
< 3	67 (43,2)
≥ 3	48 (31)
Non reporté	40 (25,8)
LIPI, n (%)	
Score = 0	24 (15,5)
Score = 1	55 (35,5)
Score = 2	19 (12,3)
Non reporté	57 (36,8)

ET = écart-type

2 Efficacité du nivolumab

La médiane de survie globale sous nivolumab (SG1) a été de 10,5 mois (Q1-Q3 : 4,7-22,6). Le taux de survie à 1 an était de 45,1 %. La médiane de survie sans progression (SSP1) était de 3,1 mois (Q1-Q3 : 1,4-9,6) (Figure 6). Le taux de réponse objective était de 27,1 % et le taux de contrôle de la maladie était de 41,3 % (Tableau 3). Les résultats sont donnés après l'observation de 120 décès soit 77,4 % des patients inclus. Au moment de l'analyse, vingt patients (12,9%) n'avaient pas encore présenté de progression sous nivolumab

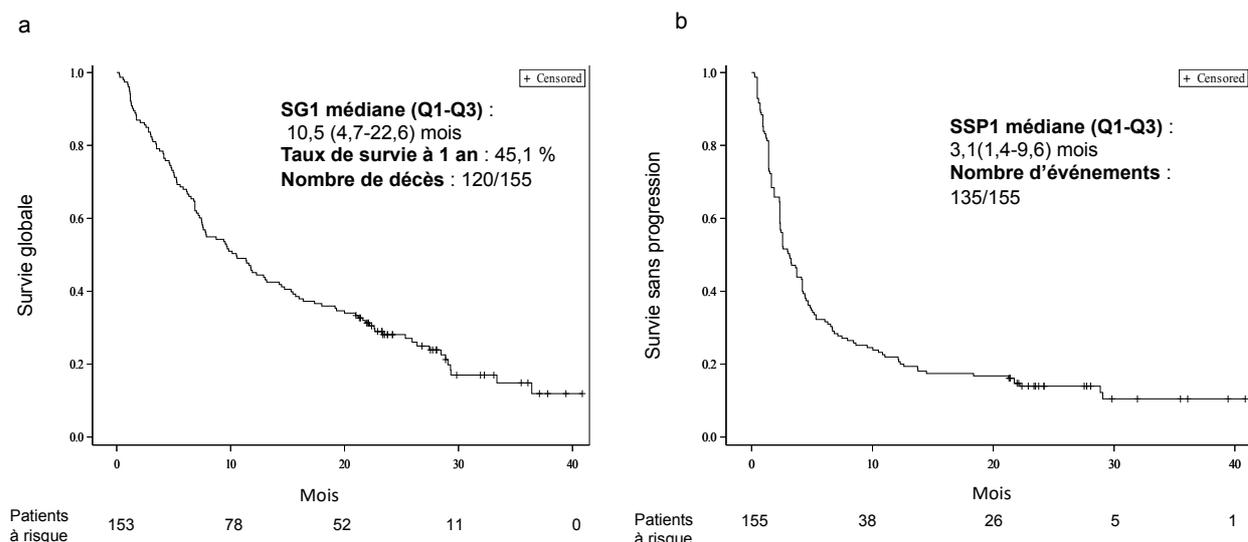


Figure 6 : Courbes de survie globale (a) et de survie sans progression (b) sous nivolumab. Les croix indiquent les temps de survie censurés.

Tableau 3 : Réponse tumorale sous nivolumab, n (%)

N = 155	
Réponse objective	42 (27,1)
Contrôle de la maladie	64 (41,3)
Meilleure réponse :	
- Réponse complète	3 (1,9)
- Réponse partielle	39 (25,2)
- Stabilité	22 (14,2)
- Progression	68 (43,9)
Non évaluable	23 (14,8)

Réponses prolongées :

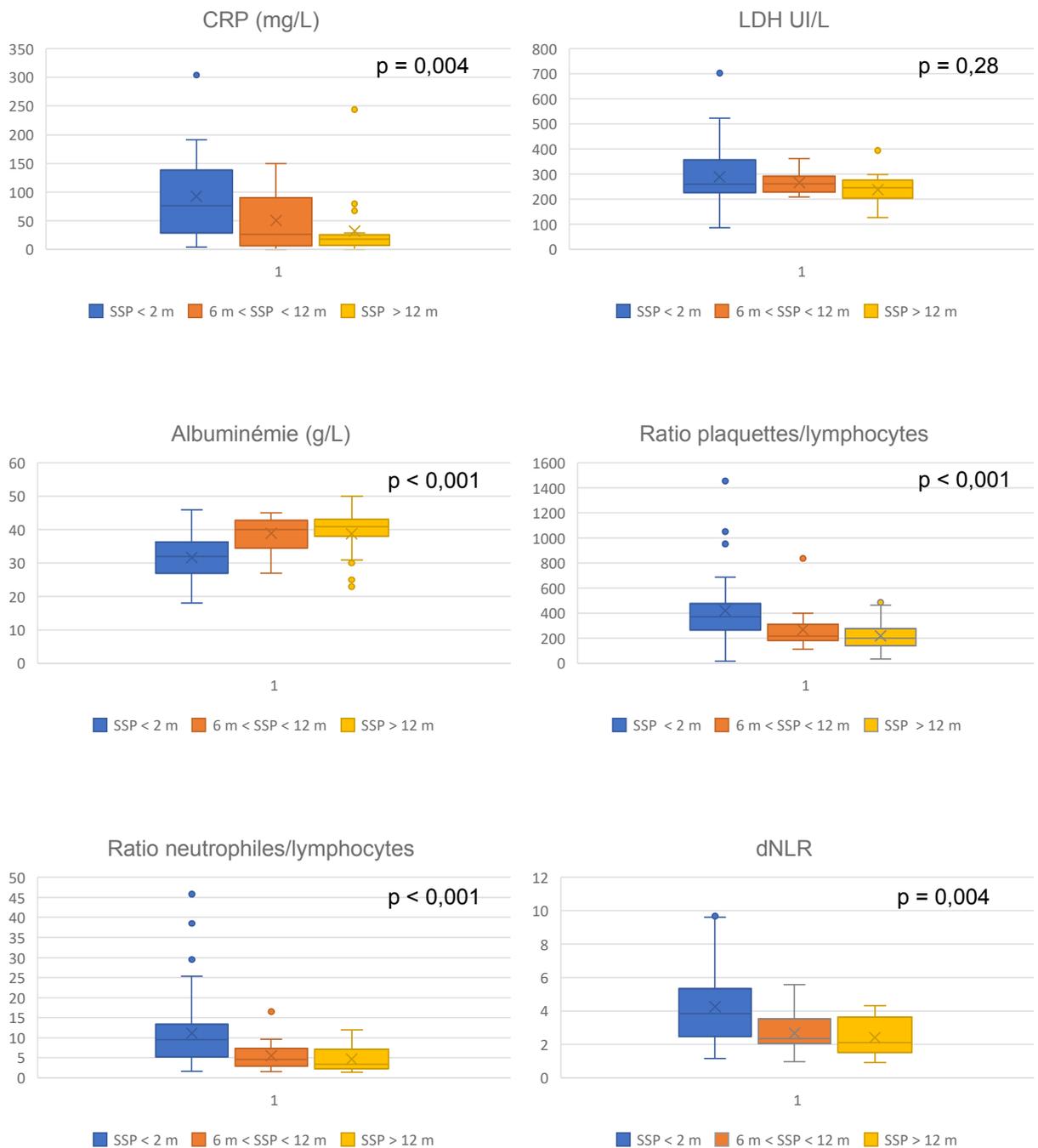
Dix-sept patients (11%) ont présenté une SSP entre 6 et 12 mois. Dix patients (6,5%) ont présenté une SSP entre 12 et 24 mois. Onze patients (7,1%) ont présenté une SSP d'au moins 24 mois. Huit patients (5,2%) n'ont pas reçu de traitement pendant au moins 6 mois après l'arrêt du nivolumab pour surveillance ou toxicité.

Patients réfractaires :

Cinquante patients (32,3%) ont arrêté le traitement avant ou à la première évaluation radiologique pour progression, altération de l'état général ou décès. Parmi eux, 23 patients (14,8%) ont arrêté le traitement avant la première évaluation pour progression clinique, altération de l'état général ou décès faisant suspecter une « hyperprogression ». Les caractéristiques de ces patients sont représentées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients « hyperprogressseurs »	
	N = 23
Age moyen (ET)	59,6 (7,7)
Mutations EGFR, n (%)	1 (4,3)
Non Reporté	2 (8,7)
Nombre de lignes antérieures, médiane (min-max)	2 (1 - 6)
Nombre de sites métastatiques, médiane (min-max)	2 (0 – 5)
Métastases hépatiques, n (%)	9 (39)
Métastases cérébrales, n (%)	3 (1,9)
SG en mois, médiane (min-max)	1,28 (0,95-3,38)

La figure 7 représente les résultats des marqueurs biologiques et du score LIPI chez les patients qui ont présenté des réponses considérées comme prolongées avec une SSP entre 6 et 12 mois ou supérieure à 12 mois et des patients considérés comme réfractaires avec une SSP inférieure à 2 mois. Il était retrouvé une différence significative entre les 3 groupes pour les variables CRP ($p = 0,004$), albuminémie ($p < 0,001$), ratio neutrophiles/lymphocytes ($p < 0,001$), ratio plaquettes/lymphocytes ($p < 0,001$) et dNLR ($p = 0,004$). Les patients réfractaires avaient des marqueurs de l'inflammation significativement plus élevé pour le taux de CRP, de LDH, les ratio neutrophiles/lymphocytes, plaquettes/lymphocytes et dNLR. Ils avaient également une albuminémie plus basse.



LIPI	SSP < 2 m n = 53	6 m < SSP < 12 m n = 17	SSP > 12 m n = 12
Score 0	5	2	3
Score 1	20	11	6
Score 2	12	1	1
Non reporté, n (%)	16 (30,2)	5 (29,4)	2 (20)

$p = 0,21$

Figure 7 : Comparaison des marqueurs biologiques de l'inflammation pour les patients ayant présenté une SSP inférieure à 2 mois (SSP < 2 m), entre 6 et 12 mois (6 m < SSP < 12 m) et supérieure à 12 mois (SSP > 12 m).

Pseudo-progressions :

Lors de la première évaluation radiologique à 2 mois (après 4 injections), 78 progressions (50,3 %) ont été constatées. Elles étaient symptomatiques pour 29 d'entre elles (37,2%) (douleurs sur progression osseuse, dyspnée ou hémoptysie sur progression pulmonaire,...). Cinquante-six de ces patients, dont 11 patients avec progressions symptomatiques, ont poursuivi le traitement avec une nouvelle évaluation rapprochée à 1 mois pour éliminer une pseudo-progression. Chez 32 patients, la progression était confirmée lors de cette nouvelle évaluation et cela concernait 7 des patients symptomatiques. Chez 24 patients, dont 4 symptomatiques, le bilan de réévaluation a retrouvé une stabilité et le traitement a été poursuivi devant une suspicion de pseudo-progression. Cela équivaut à un taux de pseudo-progressions supposées de 15,5%. Quatorze patients ont arrêté le traitement dans les trois mois suivant pour progression. Dix patients ont poursuivi le traitement pendant plus de 3 mois. Huit patients ont présenté une réponse objective, dont un patient symptomatique initialement, soit une proportion de 5,1% (Figure 8). Les caractéristiques des patients et des pseudo-progressions sont décrites dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et des pseudo -progressions		
Pseudo-progressions	« Vraies » N = 10	« Fausses » N = 14
Age moyen (Ecart-Type), années	59,2 (10,8)	62 (7,7)
PS, n (%)		
0	5 (50)	10 (71,4)
1	5 (50)	4 (28,6)
Nombre de sites métastatiques, médiane (min-max)	1 (1-3)	1 (0-3)
Nombre de lignes antérieures, médiane (min-max)	2 (1-8)	2 (1-4)
Pseudo-progression symptomatique, n (%)	1 (10)	3 (21,4)
Mode de pseudo-progression, n (%) :		
- progression des lésions connues	7 (70)	8 (57,1)
- apparition de nouvelles lésions	1 (10)	3 (21,4)
- les 2	2 (20)	3 (21,4)
SG médiane (min-max), mois	15,2 (11,2-28,9)	7,59 (10-19,7)
Nombre de décès	7 (70)	12 (85,7)

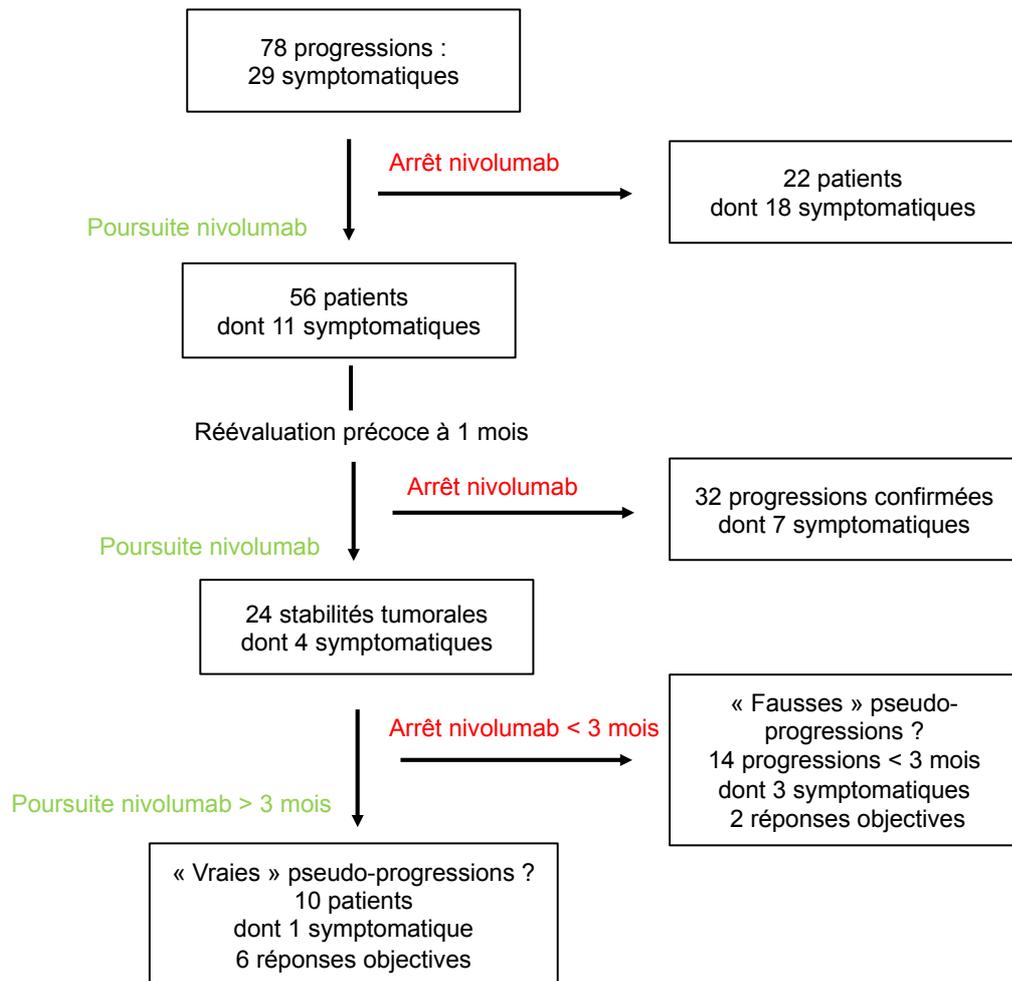


Figure 8 : Diagramme de flux pour l'identification des pseudo-progressions à partir de la première évaluation radiologique

Deux exemples de « vraies » pseudo-progressions sont représentées sur la figure 9, l'une avec majoration d'une lésion secondaire cérébrale et l'autre avec majoration de la lésion pulmonaire primitive (Figure 9).

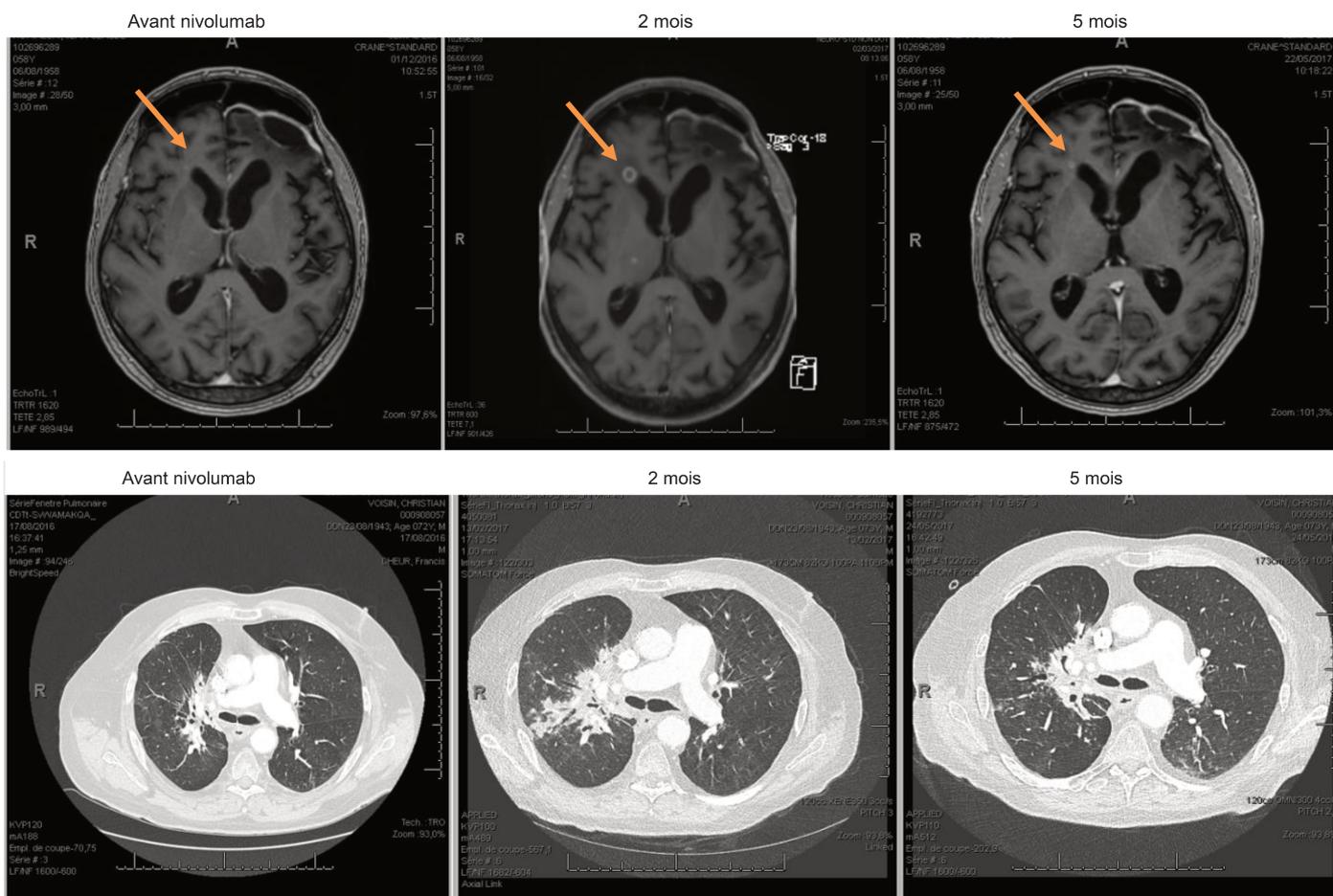


Figure 9 : Exemples de « vraies » pseudo-progression. En haut : métastase cérébrale. En bas : lésion primitive pulmonaire. De gauche à droite : imagerie avant le début du nivolumab, imagerie à 2 mois du début du nivolumab, imagerie à 5 mois du début du nivolumab. La flèche orange désigne la lésion cérébrale concernée.

3 Effets indésirables d'intérêts particuliers

La proportion de patients ayant présenté au moins un effet indésirable (EI) évalué comme lié au traitement et d'origine immunologique suspectée (EILI, Effets Indésirables Liés à l'Immunité) a été de 47 % (73 patients). La proportion d'EILI de grade 3 ou 4 était de 6,5 % (10 patients). Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable de grade 5.

Ces différents EILI sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Effets indésirables d'origine immunologique suspectée, n (%)		
	N = 155	
	Tout grade	Grade 3 ou 4
Dysthyroïdies	37 (23,9)	0 (0)
Rash cutané / prurit	21 (13,5)	2 (1,3)
Polyarthralgies	10 (6,5)	0 (0)
Insuffisance rénale	6 (3,9)	0 (0)
Diarrhées / Colites	5 (3,2)	3 (1,9)
Cytolyse hépatique / cholestase hépatique	5 (3,2)	1 (0,6)
Insuffisance surrénalienne	1 (0,6)	0 (0)
Diabète dysimmunitaire	2 (1,3)	0 (0)
Pneumopathie	3 (1,9)	0 (0)
Hypophysite auto-immune	1 (0,6)	0 (0)
Anémie	NR	1 (0,6)
Thrombopénie	NR	1 (0,6)
Neutropénie fébrile	NR	1 (0,6)
Uvéite	1 (0,6)	0 (0)
Neuropathie (Canal carpien bilatéral)	0 (0)	1 (0,6)

NR : Non Reporté

Parmi les EI sévères, 8 sont survenus avant 6 mois et 2 après 6 mois (2 colites).

Des événements cardio-vasculaires sévères de grade 3 ou 4 se sont produits à savoir un syndrome coronarien aigu, une insuffisance cardiaque aiguë et deux accidents vasculaires cérébraux. L'imputabilité du nivolumab n'a pas été démontrée mais ne peut pas être exclue.

Prise en charge réalisée

Des avis spécialisés ont été demandés pour toutes les dysthyroïdies à partir du grade 2 et quelques grades 1 et pour tous les autres EILI à partir du grade 2.

Des corticoïdes topiques étaient proposés dans certains cas d'EILI d'origine cutanée de grade 1 ou 2. Une corticothérapie systémique a été administrée dans 13 cas, soit 8,4% des patients de l'étude et 17,8% des patients ayant présenté au moins un EILI. Il n'y a jamais eu d'indication à prescrire un traitement immunosuppresseur.

Le traitement par nivolumab a été suspendu dans 22 cas et a pu être repris après résolution de l'effet indésirable à un grade 0 ou 1.

Les arrêts définitifs de traitement pour EI ont été de 6,5 % (10 patients). Il s'agissait d'EI d'origine hépatique (1 cholestase de grade 4), digestive (2 colites de grade 3), pulmonaire (2 pneumopathies de grade 2), rénale (1 élévation de la créatinine de grade 1), hématologique (1 thrombopénie de grade 4), articulaire (2 polyarthrites, 1 de grade 2 et 1 de grade 3), cutanée (1 rash cutané de grade 3). Pour 7 de ces patients, la toxicité est survenue dans les six premiers mois de traitement. Pour les 3 autres patients elle est survenue à 10, 11 et 13 mois de traitement. Cela a concerné deux patients âgés de plus de 75 ans. Parmi ces patients, 7 patients n'ont pas progressé pendant plus de 6 mois après l'arrêt du nivolumab. Au moment de l'analyse, 3 patients étaient encore en surveillance avec un bon contrôle de leur maladie depuis l'arrêt du nivolumab.

4 Facteurs prédictifs d'efficacité du nivolumab

Il a été analysé différents facteurs cliniques, tumoraux et biologiques à la recherche d'arguments pour l'identification de facteurs prédictifs d'efficacité du nivolumab.

4.1 Survie globale

Les résultats des analyses univariées pour la survie globale ont retrouvé un bénéfice significatif en cas d'âge supérieur ou égal à 75 ans, ($p = 0,07$). La présence de signe à risque de dénutrition ($p < 0,01$) était liée à une moins bonne SG. Pour les caractéristiques tumorales, il était retrouvé un bénéfice en survie globale en faveur du type adénocarcinome ($p = 0,04$), de l'absence de métastase pleurale ($p = 0,01$), métastase hépatique ($p < 0,01$)

et métastase osseuse ($p = 0,07$). Concernant les marqueurs biologiques, il y avait un bénéfice en survie globale en cas de taux d'albuminémie supérieur ou égal à 35 g/L ($p < 0,01$), de ratio neutrophiles/lymphocytes inférieur à 5 ($p < 0,01$), de ratio plaquettes/lymphocytes inférieur ou égal à 200 ($p = 0,03$), de taux de CRP moins élevé ($p < 0,01$), de LDH moins élevé ($p < 0,01$), de ratio dNLR inférieur à 3 ($p < 0,01$) et de score LIPI à 0 ($p = 0,02$). L'analyse portée sur les toxicités n'a pas montré de différence significative.

Les différents résultats pour l'analyse de la SG sont résumés dans le tableau 7.

a) Facteurs cliniques				
Variables	N	SG (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Sexe			$p = 0,98$	1,01 (0,67-1,52)
- Femme	41	7,8 (6,9-15,5)		
- Homme	114	11,7 (7,6-15,3)		
Age			$p = 0,07$	0,56 (0,29-1,07)
- < 75 ans	138	9,7 (7,4-12,9)		
- \geq 75 ans	17	24,4 (5,0-NA)		
Tabagisme			$p = 0,47$	1,25 (0,68-2,28)
- Non	16	10,1 (7,5-14,7)		
- Oui	137	11,6 (4,6-33,4)		
Exposition professionnelle			$p = 0,69$	1,1 (0,70-1,71)
- Oui	29	11,4 (5,0-22,2)		
- Non	117	10,5 (7,5-14,5)		
NR, n (%)	9 (5,8)			
IMC (kg/m ²)			$p = 0,94$	1,02 (0,6-1,73)
- < 18,5 ¹	25	7,5 (4,1-22,6)		
- > 18,5 ²	130	11,5 (7,6-14,7)		
Dénutrition ³			$p < 0,01$	1,7 (1,16-2,5)
- Oui	78	6,9 (5,0-9,6)		
- Non	58	16,2 (11,6-21,6)		
NR, n (%)	19 (12,3)			

b) Facteurs tumoraux				
Variables	N	SG (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Adénocarcinome			p = 0,04	0,68 (0,48-0,99)
- Oui	97	13,0 (7,9-18)		
- Non	56	6,9 (4,8-11,8)		
Carcinome épidermoïde			p = 0,28	1,23 (0,84-1,81)
- Oui	49	8,3 (4,8-14,3)		
- Non	104	11,4 (7,6-15,7)		
Mutations KRAS			p = 0,58	1,12 (0,75-1,67)
- Oui	42	7,6 (4,8-13,0)		
- Non	103	11,4 (7,8-15,3)		
NR, n (%)	10 (6,5%)			
Mutations EGFR			p = 0,36	1,46 (0,64-3,34)
- Oui	6	8,9 (1,2-26,4)		
- Non	139	10,5 (7,4-13,2)		
NR, n (%)	10 (6,5%)			
Mutations activatrices			p = 0,48	1,28 (0,65-2,53)
- Oui	9	9,6 (2,4-12,2)		
- Non	136	10,5 (7,4-13,2)		
NR, n (%)	10 (6,5%)			
Métastases cérébrales			p = 0,15	0,71 (0,44-1,14)
- Oui	29	9,6 (7,2-12,3)		
- Non	126	15,7 (6,3-29,1)		
Métastases pulmonaires			p = 0,42	1,17 (0,80-1,70)
- Oui	70	7,8 (6,1-13,0)		
- Non	85	11,8 (7,6-17,4)		
Métastases pleurales			p = 0,01	1,71 (1,11-2,63)
- Oui	29	7,3 (3,8-10,5)		
- Non	126	11,8 (7,5-16)		
Métastases hépatiques			p < 0,01	2,29 (1,47-3,58)
- Oui	29	6,4 (2,6-7,9)		
- Non	126	11,8 (7,8-18)		
Métastases osseuses			p = 0,07	1,42 (0,96-2,08)
- Oui	54	9,5 (6,2-11,9)		
- Non	101	11,8 (7,2-16)		

c) Facteurs biologiques				
Variables	N	SG (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Total	155			
Albumine (g/L)			p < 0,01	1,73 (1,17-2,56)
- < 35	57	6,8 (3,00-9,7)		
- ≥ 35	80	13,7 (9,4-18)		
NR, n (%)	18 (11,6)			
Ratio neutrophiles/lymphocytes			p < 0,01	2,04 (1,35-3,08)
- < 5	52	15,58 (7,6—21,6)		
- ≥ 5	62	5,07 (3,5-7,6)		
NR, n (%)	41 (26,5)			
Ratio plaquettes/lymphocytes			p = 0,03	1,69 (1,1-2,61)
- ≤ 200	40	15,2 (7,4-22,2)		
- > 200	74	6,9 (4,7-9,4)		
NR, n (%)	40 (25,8)			
CRP ⁴ (mg/L)	87	Non applicable	p < 0,01	1,01 (1,00-1,01)
NR, n (%)	68 (43,9)			
LDH ⁴ (UI/L)	106	Non applicable	p < 0,01	1,01 (1,00-1,01)
NR, n (%)	49 (31,6)			
dNLR			p < 0,01	1,9 (1,27-2,87)
- < 3	67	11,8 (7,4-19,2)		
- ≥ 3	48	4,7 (2,6-7,9)		
NR, n (%)	40 (25,8)			
LIPI			p = 0,02	
- score 0	24	18,3 (7,3-25,9)		
- score 1	54	7,6 (5,3-11,9)		1,46 (0,85-2,48)
- score 2	19	4,1 (1,6-10,5)		2,57 (1,3-5,03)
NR, n (%)	57 (36,8)			

d) Traitement antérieur par radiothérapie				
Variables	N	SG (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Radiothérapie antérieure			p = 0,39	0,83 (0,55-1,26)
- Oui	42	14,3 (7,5-21,0)		
- Non	112	9,6 (7,0-13,0)		
Lignes avant nivolumab			p = 0,07	1,47 (0,96-2,24)
	121	11,8 (7,5-17,4)		

- ≤ 2	31	9,4 (6,8-11,6)		
- > 2				

e) Toxicité				
Variables	N	SG, mois (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
EILI à 3 mois de traitement			p = 0,4	0,78 (0,43-1,41)
- Oui	19	10 (6,1-21,2)		
- Non	42	7 (5,2-9,7)		
EILI 6 mois de traitement			p = 0,05	0,34 (0,11-1,07)
- Oui	12	11,9 (6, 33-18,00)		
- Non	9	24,5 (7,3-NA)		
EILI sévères			p = 0,11	0,53 (0,24-1,16)
- Oui	10	23,4 (1,3-NA)		
- Non	145	9,8 (7,5-12,9)		

¹ ou IMC < 21 kg/m² pour les > 70 ans

² ou IMC > 21 kg/m² pour les > 70 ans

³ Situations à risque de dénutrition : Amaigrissement > 10% et/ou IMC < 18,5 kg/m² (ou < 21 kg/m² pour les > 70 ans) et/ou albuminémie < 35g/L

⁴ Variables quantitatives

NR : Non reporté, indiqué en cas de données manquantes > 5%

NA : Non Atteinte

4.2 Survie sans progression

La présence de signe à risque de dénutrition, de métastase hépatique et osseuses était en faveur d'une moins bonne SSP avec des valeurs de p respectives à 0,03, < 0,01 et à 0,02. Concernant les marqueurs biologiques, il y avait un bénéfice en SSP en cas de taux d'albuminémie supérieur ou égal à 35 g/L (p < 0,01), de ratio neutrophiles/lymphocytes inférieur à 5 (p < 0, 01), de ratio plaquettes/lymphocytes inférieur ou égal à 200 (p = 0,02), de taux de CRP moins élevé (p < 0,01), de taux de LDH

moins élevé ($p < 0,01$), de ratio dNLR inférieur à 3 ($p < 0,01$). Il n'était en revanche pas retrouvé de différence significative pour l'analyse selon LIPI. L'analyse portée sur les toxicités n'a pas montré de différence.

Les différents résultats pour l'analyse de la SSP sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats des analyses univariées pour la survie sans progression				
a) Facteurs cliniques				
Variables	N (%)	SSP (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Sexe			$p = 0,96$	0,99 (0,68-1,45)
- Femme	41	3,27 (1,63-5,17)		
- Homme	114	2,8 (2,33-4,2)		
Age			$p = 0,34$	0,76 (0,44-1,33)
- < 75 ans	138	3,07 (2,37-4,2)		
- \geq 75 ans	17	4,93 (1,87- 12,17)		
Tabagisme			$p = 0,74$	1,1 (0,63-1,91)
- Non	16	4,17 (1,5-8,63)		
- Oui	137	3 (2,33-4,20)		
Exposition professionnelle			$p = 0,74$	1,07 (0,70-1,65)
- Oui	29	2,57 (1,63-6,67)		
- Non	117	3,27 (2,37-4,20)		
NR, n (%)	9 (5,8)			
IMC (kg/m ²)			$p = 0,92$	1,02 (0,64-1,63)
- < 18,5 ¹	25	3,3 (1,4-5,2)		
- > 18,5 ²	130	3,1 (2,4-4,2)		
Dénutrition ³			$p = 0,03$	1,50 (1,04-2,15)
- Oui	78	2,38 (1,63-3,27)		
- Non	58	4,23 (2,37-7,47)		
NR, n (%)	19 (12,3)			

b) Facteurs tumoraux				
Variables	N	SSP (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Adénocarcinome			p = 0,12	0,76 (0,54-1,08)
- Oui	97	3,3 (2,37-4,43)		
- Non	56	2,4 (1,87-3,73)		
Carcinome épidermoïde			p = 0,48	1,14 (0,79-1,63)
- Oui	49	3,0 (2,3-4,5)		
- Non	104	3,05 (2,33-4,2)		
Mutations KRAS			p = 0,13	1,34 (0,92-1,95)
- Oui	42	2,45 (1,40-4,13)		
- Non	103	3,0 (2,37-4,27)		
NR, n (%)	10 (6,5%)			
Mutations EGFR			p = 0,67	1,20 (0,52-2,72)
- Oui	6	3,73 (0,57-8,63)		
- Non	139	2,57 (2,33-3,73)		
NR, n (%)	10 (6,5%)			
Mutations activatrices			p = 0,62	1,19 (0,60-2,34)
- Oui	9	3,27 (0,57-8,63)		
- Non	136	2,57 (2,33-4,13)		
NR, n (%)	10 (6,5%)			
Métastases cérébrales			p = 0,30	0,79 (0,51-1,24)
- Oui	29	2,58 (2,33-4,20)		
- Non	126	3,73 (2,33-8,43)		
Métastases pulmonaires			p = 0,26	1,21 (0,86-1,70)
- Oui	70	3,50 (2,33-4,50)		
- Non	85	2,57 (2,33-4,27)		
Métastases pleurales			p = 0,08	1,45 (0,96-2,20)
- Oui	29	2,33 (1,43-3,27)		
- Non	126	3,68 (2,43-4,40)		
Métastases hépatiques			p < 0,01	2,32 (1,51-3,56)
- Oui	29	1,63 (0,93-2,33)		
- Non	126	3,93 (2,57-4,67)		
Métastases osseuses			p = 0,02	1,49 (1,05-2,12)
- Oui	54	2,57 (1,43-3,63)		
- Non	101	3,73 (2,37-4,67)		

c) Facteurs biologiques				
Variables	N	SSP (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Albumine (g/L)			p < 0,01	1,6 (1,11-2,3)
- < 35	57	1,6 (1,4-3,1)		
- ≥ 35	80	4 (2,6-4,8)		
NR, n (%)	18 (11,6)			
Ratio neutrophiles/lymphocytes			p < 0,01	2,0 (1,4-3,0)
- < 5	52	4,8 (3,3-7,9)		
- ≥ 5	62	1,6 (1,4-2,3)		
NR, n (%)	41 (26,5)			
Ratio plaquettes/lymphocytes			p = 0,02	1,6 (1,07-2,42)
- ≤ 200	40	2,3 (1,4-2,6)		
- > 200	74	4,8 (2,6-7,9)		
NR, n (%)	40 (25,8)			
CRP ⁴	87	Non applicable	p < 0,01	1,01 (1-1,01)
NR, n (%)	68 (43,9)			
LDH ⁴	106	Non applicable	p < 0,01	1 (1,00-1,002)
NR, n (%)	49 (31,6)			
dNLR			p < 0,01	2 (1,30-2,90)
- < 3	67	4,2 (2,6-6,7)		
- ≥ 3	48	1,5 (1,2-2,6)		
NR, n (%)	40 (25,8)			
LIPI			p = 0,1	
- score 0	24	4,7 (2,3-12,1)		
- score 1	54	2,6 (1,9-4,7)		1,53 (0,92-2,55)
- score 2	19	1,5 (0,9-3,3)		1,91 (1,00-3,67)
NR, n (%)	57 (36,8)			

d) Traitement antérieur par radiothérapie				
Variables	N	SSP (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
Radiothérapie antérieure			p = 0,77	1,06 (0,72-1,54)
- Oui	43	2,8 (1,63-3,73)		
- Non	112	3,2 (2,37-4,27)		
Lignes avant nivolumab			p = 0,2	1,30 (0,86-1,96)
- ≤ 2	121	3,1 (2,4-4,2)		
- > 2	31	3,3 (1,6-4,4)		

e) Toxicité				
Variables	N	SSP (IC95%) (mois)	p	HR (IC95%)
EILI à 3 mois de traitement			p = 0,09	0,64 (0,37-1,13)
- Oui	19	2,6 (1,9-3,1)		
- Non	42	2,3 (1,6-2,3)		
EILI à 6 mois de traitement			p = 0,31	0,64 (0,26-1,57)
- Oui	12	5,3 (4,2-6,7)		
- Non	9	4,4 (3,73-6,67)		
EILI sévères			p = 0,09	0,52 (0,24-1,11)
- Oui	10	14,22 (1,07-NA)		
- Non	145	2,97 (2,33-4,13)		

¹ ou IMC < 21 kg/m² pour les > 70 ans

² ou IMC > 21 kg/m² pour les > 70 ans

³ Situations à risque de dénutrition : Amaigrissement > 10% et/ou IMC < 18,5 kg/m² (ou < 21 kg/m² pour les > 70 ans) et/ou albuminémie < 35g/L

⁴ Variables quantitatives

NA : Non Atteinte

Il n'a pas été réalisé d'analyse selon le PS car nous souhaitons nous intéresser à la population PS2 mais un seul patient était concerné. Il a présenté une progression clinique majeure après 2 injections nécessitant l'arrêt du nivolumab.

Il a également été porté une attention particulière aux mutations STK11. Cependant, devant le faible effectif, il n'a pas été réalisé d'analyse non plus. Trois patients présentaient une mutation STK11. Elles étaient toutes associées à une mutation KRAS. Ces 3 patients n'ont pas présenté de réponse au nivolumab. Ils ont reçu respectivement 2, 4 et 10 injections de nivolumab. Leurs SSP ont été respectivement de 0,92 mois, 1,38 mois et 4,33 mois. Leurs SG ont été de 1,7 mois, 27 mois et 16,1 mois.

5 Prise en charge après progression sous nivolumab

Caractéristiques de la population

Parmi les 104 patients ayant progressé, 80 patients (76,9%) ont reçu un traitement systémique après nivolumab. Vingt-quatre patients (23,1%) n'étaient pas éligibles à recevoir un traitement systémique après progression. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients éligibles/non éligibles à un traitement après nivolumab		
	Éligibles (N= 80)	Non éligibles (N = 24)
Age (ans)		
Moyenne (ET)	62 (9)	63,8 (9,9)
Sexe, n (%)		
Homme	57 (71,3)	17 (70,8)
Femme	23 (28,8)	7 (29,2)
Tabac, n (%)		
Oui	69 (86,3)	22 (91,7)
Non	11 (13,8)	0 (0,0)
NR	0	2 (0,8)
Performance status, n (%)		
0	8 (10)	NR
1	50 (62,5)	NR
2	20 (25)	NR
3	3 (2,5)	NR
Traitement antérieur par docétaxel, n (%)		
Oui	33 (41,2)	8 (33,3)
Nombres de lignes antérieures		
Médiane (min-max)	2 (1-8)	2 (1-6)
ATCD de métastases cérébrales, n (%)		
Oui	13 (16,3)	4 (16,7)
Non	67 (83,8)	20 (83,3)
Métastases à l'initiation du nivolumab, n (%)		
Hépatiques	14 (17,5)	4 (16,7)
Os	33 (41,3)	6 (25)
Pleurales	18 (22,5)	5 (20,8)

Suite Tableau 9		
Caractéristiques du traitement par nivolumab		
SG1 médiane (min-max), mois	10,39 (1,15 – NA)	6 (2,7-22,2)
Nombre de décès, n (%)	69 (86,2)	22 (91,7)
SSP1 médiane (min-max), mois	2,5 (0,5-18)	2,8 (0,9-21,7)
Taux de réponse objective, %	11,3	20,8
Nombre médian d'injections (min-max)	6 (2-38)	6 (3-44)

Protocoles administrés

Les différents protocoles administrés sont détaillés dans le tableau 10. De nombreuses molécules ont été utilisées et de différentes classes (chimiothérapie, thérapie ciblée). Le protocole le plus fréquemment proposé a été le docétaxel (37,5%). Au total, 13 protocoles différents ont été prescrits et 5 inclusions dans des essais cliniques ont été réalisées.

Tableau 10 : Protocoles administrés après progression	
Protocoles	N = 80
Docetaxel	30
Erlotinib	11
Pemetrexed	8
Paclitaxel-Bevacizumab	7
Gemcitabine	6
Vinorelbine	5
Essais cliniques (TAS 114,AZD, ABBV399)	5
Carboplatine Paclitaxel	2
Paclitaxel	1
Ifosfamide-Gemcitabine	1
Gemcitabine Erlotinib	1
Brigatinib	1
Cetuximab Afatinib	1
Dabrafenib trametinib	1

Résultats de survie globale et de survie sans progression

Parmi les 80 patients, 70 patients (87,5%) étaient décédés au moment de l'analyse. Deux patients poursuivaient encore la première ligne de traitement administré après nivolumab. La médiane de survie globale SG2 était de 6,8 mois (IC95%, 5,5-10,6) et la survie sans progression SSP2 de 2,1 mois (IC95%, 1,5-3,1). Le taux de survie à 1 an était de 28,4 % (Figure 10).

Dans le groupe des patients ayant reçu exclusivement du docetaxel, 25 patients (83,3%) étaient décédés au moment de l'analyse. Pour tous, le traitement par docetaxel avait été interrompu. La médiane de survie globale était de 8,5 mois (IC95% : 5,5-13,9) dans le groupe docetaxel versus 6,5 mois (IC95% : 3,8-8,9) pour les autres traitements ($p = 0,41$). La médiane de survie sans progression était de 2,2 mois (IC95%, 1,1-3,5) dans le groupe docetaxel versus 2,1 mois (IC95% 1,4-3,9) pour les autres traitements ($p = 0,93$). Il n'était pas observé de différence significative (Figure 11). Pour le groupe docetaxel, le taux de survie à 1 an était de 35,9% et le taux de réponse objective était de 16%.

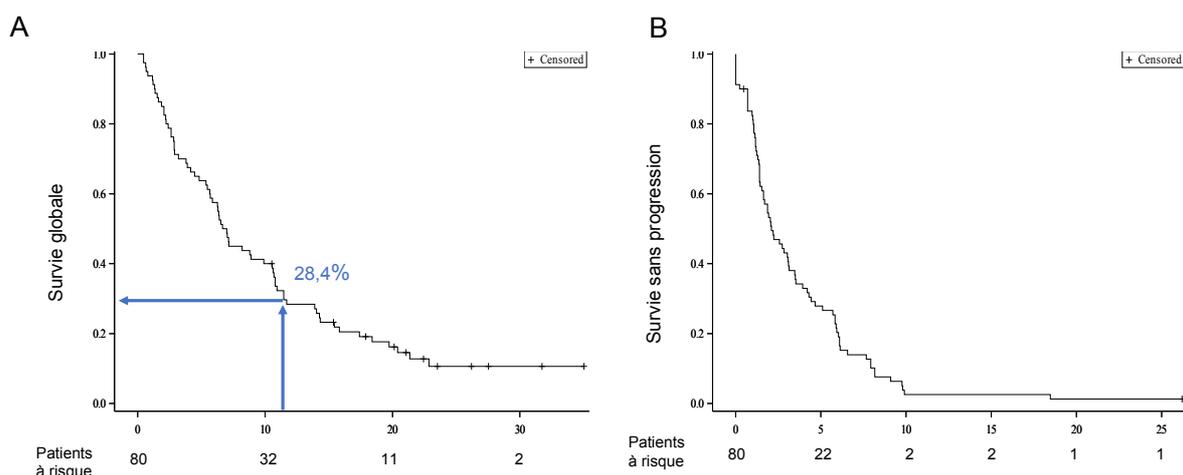


Figure 10 : Courbes de survie globale (A) et survie sans progression (B) sous traitement de première ligne après nivolumab. Les croix indiquent les temps de survie censurés et la flèche horizontale le taux de survie à 1 an.

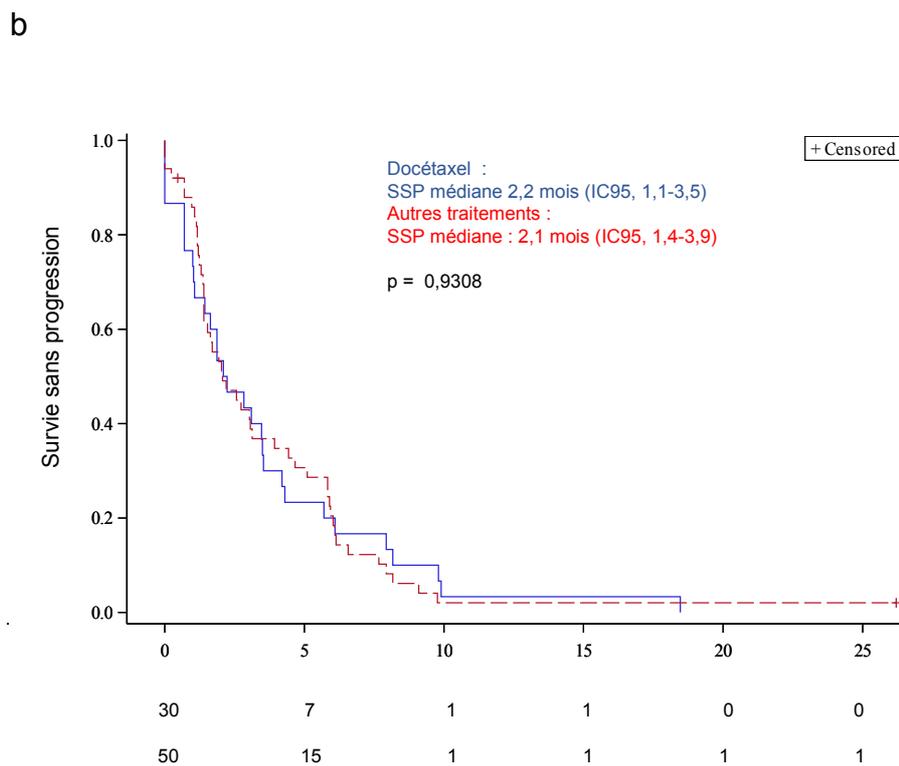
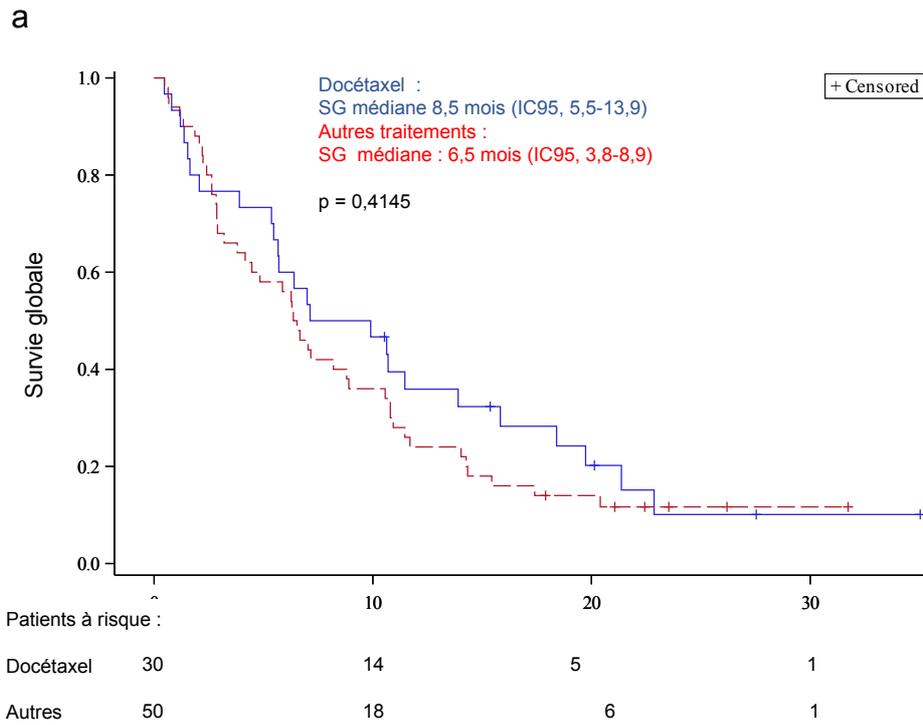


Figure 11 : Comparaison des courbes de survie globale (a) et survie sans progression (b) des patients ayant reçu un traitement par docétaxel ou un autre traitement systémique. Les croix indiquent les temps de survie censurés.

Parmi les patients mutés KRAS et STK11, deux ont reçu un traitement après nivolumab, respectivement, par docetaxel avec une SSP2 à 11,3 mois, et par paclitaxel-bevacizumab sans progression constatée actuellement à plus de 2 ans du début de traitement.

Autres stratégies thérapeutiques :

- « Re-challenge » par anti-PD1 :

Une patiente a bénéficié d'une reprise de nivolumab sans réponse observée lors de la réintroduction alors qu'une réponse objective avait été observée lors de la première administration.

Un patient reçoit actuellement un traitement par pembrolizumab, en 8^{ème} ligne. en situation d'impasse thérapeutique. Il est observé une stabilité à 6 mois du début du traitement.

- Radiothérapie :

Un patient a reçu un traitement par radiothérapie thoracique sans traitement systémique associé et n'a pas présenté de progression de la maladie depuis.

Un patient a reçu un traitement par radiothérapie à visée antalgique sans traitement systémique associé et est décédé 2 mois après l'arrêt du nivolumab.

Trois patients ont reçu un traitement par radiothérapie à visée palliative associée à un traitement systémique avec des SG de 1,84 mois, 8,6 mois et 10,5 mois.

DISCUSSION :

L'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle bouleverse les stratégies thérapeutiques en oncologie en prenant une place de plus en plus importante. Les essais Checkmate ont suscité un véritable espoir thérapeutique en montrant une amélioration de la survie globale et des réponses prolongées jusqu'ici jamais observées avec la chimiothérapie dans le CBNPC. Cependant, au-delà de ces résultats, l'utilisation de ces nouveaux traitements, dont la cible n'est plus la cellule tumorale mais les cellules du système immunitaire, a rapidement soulevé de nouvelles problématiques. L'analyse des résultats dans la « vraie vie » a alors rapidement pris de l'importance, tout d'abord car les essais représentent des populations très sélectionnées, et ensuite devant l'observation de modes de réponse atypiques et de toxicités inhabituelles.

1 Comparaison de nos résultats de survie aux grands essais cliniques

Les essais cliniques incluent en général des patients sélectionnés, plus jeunes et en meilleur état général, que ceux que nous pouvons rencontrer en consultation ou en hospitalisation. Or, l'âge et le PS sont deux facteurs essentiels pour la décision thérapeutique dans le cancer du poumon (11).

Nous nous sommes intéressés aux premiers patients ayant pu bénéficier du nivolumab en dehors des essais cliniques et dans un centre hospitalier de soins tertiaires. Le PS était moins élevé chez nos patients que dans les essais Checkmate 017 et 057, avec une plus grande proportion de patients PS 0 et un seul patient PS 2. Dans cette étude de vraie vie, on aurait pu s'attendre à inclure davantage de patients PS 2. Le PS a peut-être été surestimé en hôpital de jour ou en consultation, la proportion de patients PS 0 paraissant très importante chez ces patients présentant une maladie de stade avancé et ayant reçu pour la majorité plus de deux lignes de traitement auparavant. Le pourcentage de patients âgés de plus de 75 ans ainsi que celui des patients présentant des métastases cérébrales et/ou osseuses étaient plus importants que ceux des études Checkmate 017 et 057. Les

patients étaient aussi plus lourdement traités avec une proportion de 58% ayant reçu le nivolumab après au moins 2 lignes.

L'analyse des résultats évaluant l'efficacité du nivolumab retrouve des valeurs proches concernant les données de SG et de SSP de celles observées dans les essais Checkmate 017 et 057. On note cependant un taux de réponse objective plus élevé à 27,7% parmi nos patients versus 20% dans les CBNPC épidermoïdes et 19,2% dans les CBNPC non épidermoïdes. (26,27) Le tableau 11 reprend les résultats de survie et les taux de réponse des grands essais cliniques qui ont évalué les anti-PD-1 et anti-PD-L1 en deuxième ligne dans le CBNPC en comparaison à ceux obtenus dans notre étude.

Tableau 11 : Comparaison des données de survie de notre étude à celles des études pivots de 2^{ème} ligne en immunothérapie

Etude (molécule)	Nombre de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de survie à 1 an (%)	Taux de réponse objective (%)
Checkmate 017 (nivolumab)	135	9,2	3,48	42	20
Checkmate 057 (nivolumab)	292	12,2	2,33	51	19,2
Keynote-010 (pembrolizumab, PD-L1 \geq 1%, 2mg/kg)	172	10,4	3,9	43,2	18
OAK (atezolizumab)	271	13,8	2,8	55	13,6
Notre étude (nivolumab)	155	10,5	3,1	45,1	27,7

Plusieurs autres séries rétrospectives ont évalué l'efficacité du nivolumab à partir de données de vie réelle (32–36). Les résultats de SG et de SSP observés étaient également proches de ceux obtenus dans les essais Checkmate 017 et 057.

Le taux différent de réponse objective que nous obtenons souligne peut-être toute la difficulté d'évaluation radiologique de la réponse au traitement sous inhibiteurs de point de contrôle, notamment avec l'observation de réponses atypiques. En effet, dans notre étude, les pseudo-progressions ont été considérées comme des réponses objectives malgré la progression initiale d'après les critères RECIST1.1. Or, ce n'était pas le cas dans les essais. D'autre part, il s'agit d'une évaluation faite par investigateur, toujours plus optimiste que l'évaluation faite en aveugle par un comité indépendant comme dans les essais.

2 Modes de réponse observés

Cependant malgré cette dernière justification, l'évaluation radiologique selon les critères RECIST1.1 est tout de même remise en cause par l'observation des modes de réponse atypique sous immunothérapie.

En effet, l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle a tout d'abord conduit à la description des pseudo-progressions. Il s'agit de l'observation d'une augmentation initiale de la charge tumorale ou de l'apparition de nouvelles lésions, correspondant à une progression de la maladie selon les critères RECIST1.1 et se produisant à l'initiation de l'immunothérapie. Elles peuvent être expliquées par l'activation du système immunitaire et le recrutement des populations immunitaires au niveau des sites tumoraux. Ces pseudo-progressions ont rapidement été décrites dès le début de l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle, imposant aux cliniciens d'apporter une attention particulière à ce phénomène. Cela se retrouve dans notre étude avec un taux de pseudo progressions supposées élevé à 15,5%, alors que seulement 5,1% ont présenté une augmentation lésionnelle suivie d'une réponse objective et 6,5 % ont présenté un contrôle de la maladie

à plus long terme. Il s'agissait donc probablement pour une partie de « fausses » pseudo-progressions. En effet, dans la littérature, les pseudo-progressions restent rares et leur survenue varie entre 0,6 et 5,8 %. (37) Suite à ces observations, les critères RECIST 1.1 établis pour évaluer des traitements cytotoxiques comme la chimiothérapie ont été remis en question. Plusieurs méthodes d'évaluation radiologique ont été proposées dans le but d'identifier le plus précocément possible ces réponses : les critères irRC (immune-related Reponse Criteria) publiés en 2009 (38), les critères irRECIST en 2013 et les critères iRECIST en 2017 (39). Quelques éléments semblent pouvoir aider à distinguer une pseudoprogression d'une vraie progression comme l'évaluation du PS, la présence de symptômes, le taux de croissance tumorale, la réalisation d'un prélèvement histologique avec recherche d'une infiltration par les cellules immunitaires. (37) Nous n'avons pas identifié de critères cliniques particuliers pour les « vraies » pseudo-progressions de notre étude. Les critères iRECIST proposent, afin d'améliorer la détection de ce type de réponse, la création d'un statut de « progression non confirmée » nécessitant une nouvelle évaluation radiologique dans les 4 à 8 semaines suivantes. (39)

Un autre profil de réponse spécifique a été observé. Il s'agit de l'« hyperprogression » qui est caractérisée par une progression spectaculaire de la tumeur après initiation du traitement par inhibiteur de checkpoint. Une définition radiologique avec mesure du taux de croissance tumorale a été proposée. (40) Cette analyse n'a pas pu être réalisée au sein de cette étude. En effet, elle nécessitait une comparaison de la cinétique tumorale sous le traitement précédent, difficile à réaliser devant le nombre important de patients référés de l'extérieur. Cependant, nous avons constaté que 14,8 % des patients ont arrêté le traitement avant la première évaluation radiologique pour progression clinique, altération de l'état général ou décès. Ils ont présenté une aggravation brutale de leur maladie, nous menant à nous poser la question sur une évolution plus délétère avec ce type de traitement plutôt qu'un autre, voire même en l'absence de traitement. Dans une étude, il a été démontré

qu'un âge supérieur ou égal à 65 ans était associés à la survenue d'hyperprogression. (40) Les patients ayant progressé rapidement dans notre étude avait un âge moyen de 59,9 ans. Ils n'étaient donc pas plus âgés que l'ensemble la population étudiée. Nous n'avons pas non plus observé de caractéristique clinique ou tumorale particulière en faveur d'hyperprogression dans notre population, tels qu'un nombre de sites métastatiques élevés, la présence d'une mutation EGFR comme cela a déjà été suggéré dans la littérature. En revanche, les patients réfractaires, c'est-à-dire avec progression précoce (SSP < 2 mois), avaient des marqueurs de l'inflammation plus élevés que les patients avec réponses prolongées (SSP entre 6 et 12 mois ou > 12 mois) et de manière significative dans notre étude (Figure 7).

Enfin, un autre mode de réponse particulier à l'immunothérapie est l'observation de réponses objectives prolongées à plus de 2 ans du début du traitement par nivolumab, voire à plus de 10 ans dans le mélanome traité par ipilimumab. Dans notre étude, 11 patients (7,1%) sont concernés. Horn et al, ont montré après une réactualisation des données de survie à 2 ans des essais Checkmate 017 et 057 que, respectivement, 10 patients (7,4%) et 19 patients (6,5%) étaient toujours en réponse après 2 ans minimum de suivi, alors qu'aucun patient n'a présenté ce type de réponse dans le groupe docétaxel. (41)

3 Toxicité de l'immunothérapie

En renforçant les réponses immunitaires, les inhibiteurs des points de contrôle provoquent aussi l'activation des réponses cellulaires T de manière systémique et peuvent favoriser le développement de maladies auto-immunes diverses, aussi appelées effets indésirables liés à l'immunothérapie (EILI). (42)

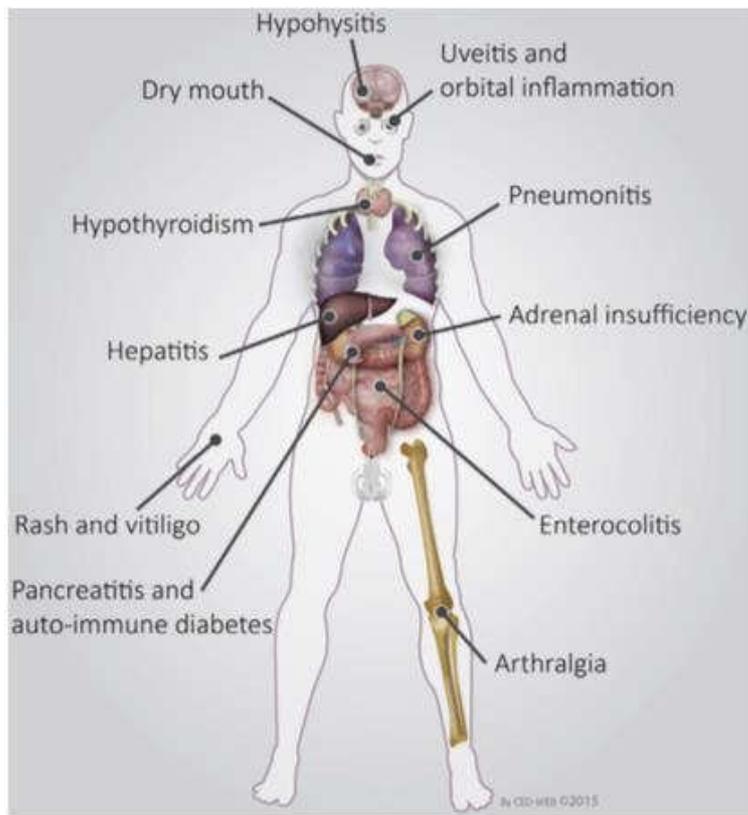


Figure 12 : EI d'origine auto-immune. D'après Michot et al, 2016. (42)

Leur description au sein des grands essais cliniques est sous-optimale et hétérogène d'après l'étude réalisée par Chen et al en 2015. Cette méta-analyse de 2826 articles a montré que le délai de survenue, la prise en charge et la réversibilité des EILI étaient décrits à fréquences respectives de 14%, 8% et 6%. La survenue d'EILI de grade 3 ou 4 variait de façon très importante, allant de 0 à 66%. (43) Cependant, il est vrai que les recommandations actuelles pour l'évaluation des EI des traitements anti-cancéreux reposent sur le CTCAE qui n'a pas été établi pour évaluer les EI d'origine immunitaire. Ainsi, de même que les critères RECIST pour l'évaluation radiologique, les critères CTCAE ne sont peut-être pas adaptés pour évaluer la tolérance de l'immunothérapie.

Dans notre étude, il était difficile d'étudier toutes les toxicités car cela a été fait de façon rétrospective et leur survenue n'est pas toujours décrite précisément dans les courriers. Cependant, il était porté par les médecins du service une attention particulière

aux EILI avec un paragraphe dédié pour leur description dans les courriers d'hôpital de jour. Pour cette raison et du fait de leur caractère nouveau, nous avons décidé d'analyser uniquement ce type de toxicité.

Leur fréquence tout grade confondu a été de 71,6%, ce qui est plutôt comparable avec les résultats de la littérature évaluant à 70% leur survenue sous anti-PD-1 et anti-PD-L1.(44) La fréquence d'EI sévères d'origine immunologique a été de 6,5% (dont 1,3% de patients \geq 75 ans) avec une fréquence un peu plus élevée que celle retrouvée dans les essais Checkmate 017 et 057 qui étaient respectivement de 4,6% et 5,8 %. Le type de toxicité était variable (Tableau 6). Les arrêts de traitement ont été de 6,5% versus 6% dans l'étude Checkmate 057 et 4 % dans l'étude Checkmate 017. (26)(27)

Dans la littérature, l'EI le plus fréquemment rapporté est la fatigue. (45) Elle était en effet souvent mentionnée dans les courriers de nos patients. Cependant, il a été difficile de l'évaluer dans notre étude car souvent non gradée et probablement non répertoriée systématiquement. L'origine de la fatigue est le plus souvent multi-factorielle avec comme causes possibles : la maladie elle-même, les traitements, la dénutrition, une souffrance psychologique ou un syndrome dépressif. C'est aussi un symptôme souvent associé aux EILI (hypothyroïdie, hypophysite, arthralgie/arthritis, anémie). Une méta-analyse récente montre que la fatigue est tout de même moins importante avec l'immunothérapie que la chimiothérapie. (46)

Quatre événements cardio-vasculaires sévères sont survenus au cours du traitement par nivolumab dans notre étude. L'imputabilité de l'anti-PD1 n'a pas été démontrée et cela est d'autant plus difficile chez ces patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire comme le tabagisme. Cependant, ces EI sont décrits dans la littérature, devant nous amener à remettre en cause l'immunothérapie et pousser les investigations à la recherche de cause auto-immune. (47)(27)

La plupart des EILI, et notamment sévères, surviennent dans les 3 à 6 mois après le début de l'immunothérapie. (42) Cependant, il a été décrit une toxicité retardée parfois jusqu'à 1 an après le début des anti-PD1 devant amener les médecins à garder une certaine vigilance tout au long du suivi. (48) Nos résultats sont plutôt concordants avec l'observation de la survenue de 80% des EILI de grade 3 ou 4 dans les premiers 6 mois de traitement par nivolumab.

Enfin, la prise en charge de ces EILI est fondée sur celle réalisée pour les maladies auto-immunes d'où la nécessité de collaborer avec les spécialistes d'organe qui ont une plus grande expérience dans ce domaine. La plupart des EI sont sensibles aux corticoïdes et en cas d'échec un traitement par immunosuppresseur ou immunomodulateur comme l'anti-TNF alpha peut être indiqué. Dans notre étude, une corticothérapie systémique a été prescrite dans 8,4 % des cas. Il n'a jamais été nécessaire d'introduire des anti-TNF. Les médecins pouvaient avoir quelques réticences à utiliser ces traitements au départ, notamment quant à un éventuel impact négatif sur l'efficacité de l'immunothérapie. Cependant, les corticoïdes ne semblent pas être délétères. Une étude publiée par Horvat et al en 2015 va aussi dans ce sens et suggère que de tels traitements n'avaient pas d'effet négatif sur la SG et la SSP. (49)

Avec maintenant un recul de plusieurs années sur l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle, les toxicités sont de mieux en mieux évaluées et prises en charge. Leur potentielle gravité et leur traitement sont variables selon l'organe impliqué. Ainsi, les toxicités thyroïdiennes fréquentes n'excèdent que rarement le grade 2 et ne nécessitent pas d'interruption du traitement par nivolumab. En revanche, les toxicités neurologiques et cardiovasculaires demandent une vigilance particulière et un arrêt précoce du traitement, à envisager dès le grade 1, pour le risque vital qu'elles peuvent faire encourir. (50) L'expérience acquise au fil de ces années a conduit aux développements de réseaux de collaboration entre oncologues et spécialistes d'organe et de RCP dédiées à la prise en

charge des EILI. Ainsi, des propositions de prises en charge pour la pratique clinique quotidienne ont été publiées tel que l'article de Champiat et al en 2016. Les auteurs ont identifié 5 piliers nécessaires à la prise en charge des EILI : 1/ identifier les situations à risque et informer le patient, 2/ anticiper avec la réalisation de bilan biologique, ECG à l'initiation du traitement et servant de référence tout au long du suivi, 3/ détecter la survenue d'EILI tout en veillant à éliminer une progression, 4/ réagir vite et traiter, tout en gardant à l'esprit qu'il est prudent de prendre avis auprès du spécialiste d'organe concerné, 5/ monitorer la résolution de l'EILI, sa récurrence (Figure 13) (50).

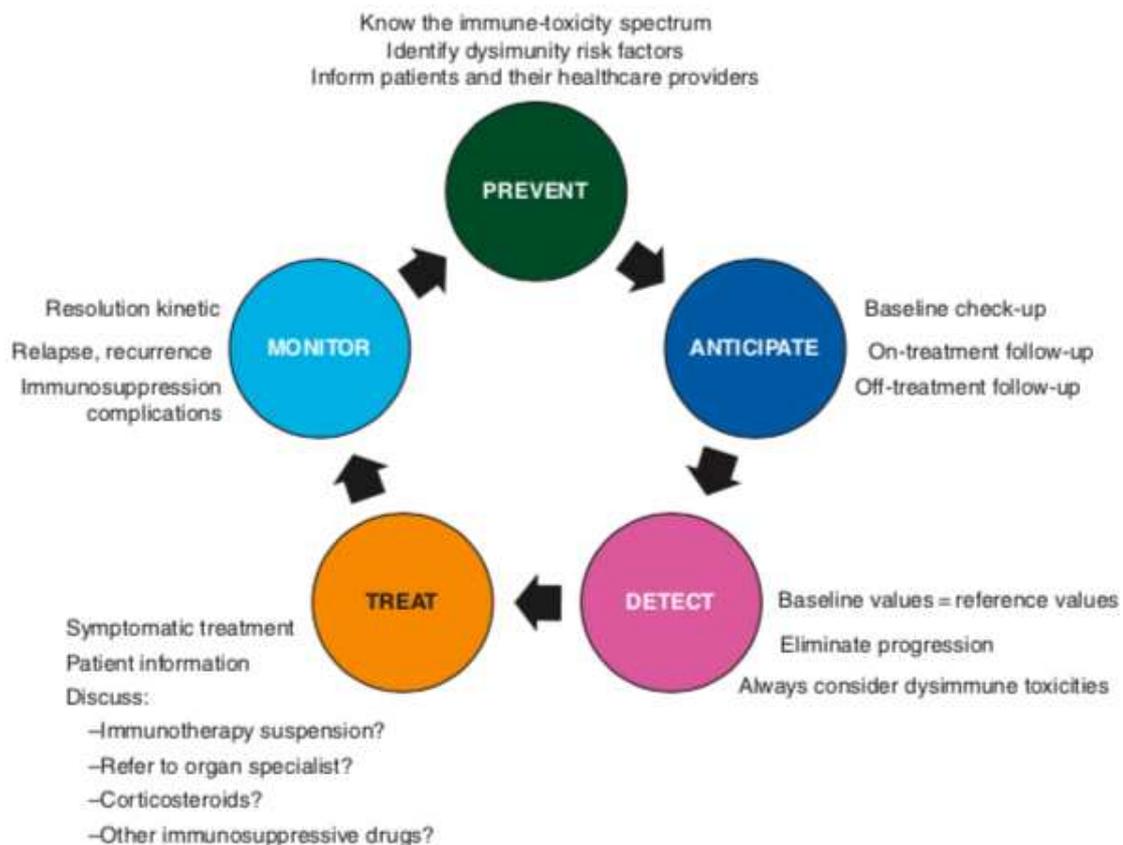


Figure 13 : Les 5 piliers nécessaires à la gestion des EILI. D'après Champiat et al, 2016.

4 Facteurs prédictifs

Comme discuté ci-dessus, il semble essentiel de déterminer des facteurs prédictifs afin d'éviter d'interrompre un traitement efficace et de prolonger un traitement délétère. La recherche d'identification de facteurs prédictifs fait l'objet de nombreux travaux. Actuellement, le biomarqueur PD-L1 et l'évaluation de la charge mutationnelle tumorale ont fait la preuve de leur efficacité mais restent insuffisants.

Dans cette étude, nous nous sommes d'abord intéressés à la recherche de facteurs cliniques. Nous aurions souhaité analyser la réponse des patients PS 2, patients non inclus dans les grands essais Checkmate. Mais cela ne concernait qu'un seul cas dans notre étude. Plusieurs études ont été publiées à ce sujet dans la littérature. Elles montrent dans certains cas des résultats discordants. (51)(52) Il s'agit principalement d'études rétrospectives ou de méta-analyses, avec des méthodologies peu robustes ne nous permettant pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients PS2.

Les patients âgés de plus de 75 ans sont également souvent peu représentés dans les essais thérapeutiques. Une des raisons pour laquelle il est porté une attention particulière à cette population est le fait que l'immunosénescence pourrait être associée à une tolérance et une efficacité différente de l'immunothérapie. (53) Les résultats de notre étude ont montré qu'ils pouvaient tirer bénéfice du nivolumab avec une survie globale de 24,4 mois versus 9,7 mois pour les patients plus jeunes ($p=0,07$). Dans les essais Checkmate 017 et 057, il n'était pas observé de différence significative sur la survie globale entre le traitement par nivolumab et docetaxel chez les patients âgés de plus de 75 ans. Il reste à déterminer si les personnes âgées tirent davantage bénéfice de l'immunothérapie ou de la chimiothérapie.

Dans les études, le statut non fumeur était associé à une moins bonne réponse à l'immunothérapie même en cas d'expression de PD-L1. Les résultats de l'étude Keynote 001 ont montré une différence significative de la survie globale de 13 mois après

pembrolizumab en faveur des patients fumeurs ou anciens fumeurs versus les patients non fumeurs.(54) Dans notre étude, nous n'avons cependant pas retrouvé de différence significative de SG ($p=0,47$) et de SSP ($p=0,74$) selon le statut tabagique. L'absence de différence pourrait tout d'abord s'expliquer par le faible effectif. La SG a aussi pu être affectée par les thérapies reçues après nivolumab. Les patients non fumeurs sont plus susceptibles de présenter des altérations moléculaires relevant de traitement par thérapie ciblée avec l'obtention de réponses prolongées. Cela pourrait être responsable d'une augmentation de la SG, sans observer alors d'augmentation de la PFS. Nous avons donc regardé si les patients non fumeurs avaient reçu un tel traitement après nivolumab. Cependant, seulement 2 patients non fumeurs étaient concernés et ont présenté une SG inférieure à 3 mois.

L'exposition professionnelle a aussi été recensée. Celle-ci, comme le tabagisme, pourrait être responsable d'une plus forte charge mutationnelle tumorale. Cependant, la plupart des patients exposés étaient également fumeurs pouvant constituer un facteur de confusion. Il n'a été observé ni différence de survie globale ($p=0,69$) et ni différence de survie sans progression ($p=0,74$) entre les patients exposés et non exposés.

Concernant les caractéristiques tumorales, les patients traités pour un adénocarcinome avaient un bénéfice en survie globale significativement plus important que les patients traités pour un autre type tumoral ($p = 0,04$). Ce bénéfice n'était pas observé pour l'analyse de survie sans progression ($p = 0,12$). Il n'était pas observé de bénéfice en SG ou en SSP en faveur des carcinomes épidermoïdes avec des valeurs de p respectives de 0,28 et 0,48. L'absence d'avantage en SG dans le groupe des carcinomes épidermoïdes peut éventuellement s'expliquer par l'arsenal thérapeutique plus faible pour ce type tumoral (absence de traitement par pemetrexed, bevacizumab et thérapie ciblées). Les études OAK et KEYNOTE-010 ont montré également un bénéfice en survie globale significatif pour les

adénocarcinomes en faveur de l'immunothérapie versus les autres types tumoraux, résultats non retrouvés pour le sous-groupe des épidermoïdes.

Les mutations KRAS étaient les altérations moléculaires les plus fréquemment retrouvées comme cela est décrit dans la littérature. Nous avons en revanche une plus faible proportion de patients mutés EGFR, BRAF, ALK et ROS1 probablement car le traitement par thérapie ciblée est privilégié dans ces cas-là. Nous n'avons observé aucune différence significative de SG ou de SSP en analyse univariée pour les différentes altérations moléculaires. Dans les essais Checkmate 057 et OAK, les patients avec tumeurs mutées EGFR ont une moins bonne survie globale sous immunothérapie plutôt que sous traitement standard avec respectivement, un HR à 1,18 (IC95% : 0,69-2) et à 1,24 (IC95 0,71-2,18) en faveur de la chimiothérapie. En revanche, l'étude KEYNOTE-010 ne montrait pas de bénéfice significatif en SG sous pembrolizumab par rapport au docetaxel pour les tumeurs mutées EGFR (HR : 0,88 ; IC95 0,45-1,7). Nous avons porté une attention particulière aux mutations STK11 car il a été récemment démontré que cette mutation était responsable d'un mécanisme de résistance aux traitements par anti-PD1 au sein des adénocarcinomes mutés KRAS. (53) Trois patients étaient concernés dans notre étude et semblent conforter ces résultats puisqu'aucun des patients n'a obtenu de réponse objective sous nivolumab.

Nous avons aussi analysé les résultats de survie selon les sites métastatiques présents à l'initiation du traitement par nivolumab. Nous avons observé de façon significative une moins bonne survie globale en cas de métastases pleurales ($p=0,01$), hépatiques ($p<0,01$) et osseuses ($p=0,07$). Les analyses de SSP retrouvaient une différence significative avec des moins bons résultats en cas de métastases hépatiques ($p<0,01$) et osseuses ($p=0,02$). Des résultats similaires sont retrouvés dans la littérature, en particulier pour les métastases hépatiques. Cependant, Vokes et al ont montré que ces patients tiraient quand même

bénéfice du nivolumab par rapport au docetaxel dans les essais Checkmate à plus de 3 ans de suivi. (57)

Il n'était pas observé de différence de SG et de SSP entre les patients avec métastases cérébrales à l'initiation du traitement et les autres, avec des valeurs de p respectives à 0,15 et 0,30. Une étude rétrospective réalisée dans le service avait retrouvé des résultats similaires avec une activité intra cérébrale et extra cérébrale comparable et une tolérance similaire de l'immunothérapie pour les patients avec et sans métastase cérébrale. (58) Ce résultat est important car les patients avec métastases cérébrales ont un moins bon pronostic habituellement. Cependant, il faut noter que les lésions avaient toutes été traitées et étaient contrôlées avant l'initiation du nivolumab.

Enfin, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux marqueurs biologiques de l'inflammation et notamment aux ratio neutrophiles/lymphocyte, ratio plaquettes/lymphocytes et dNLR, aux taux sanguins d'albumine, de LDH et de CRP. Tout d'abord, ces paramètres sont intéressants car facilement disponibles par la réalisation de prélèvements sanguins et peu coûteux. Ensuite, la plupart de ces marqueurs ont déjà été étudiés comme facteurs pronostiques du cancer dans de nombreuses études mais majoritairement rétrospectives.(59–62) Enfin, le processus de l'inflammation a été proposé comme mécanisme d'immuno-résistance chez les patients cancéreux, favorisant la croissance et la dissémination du cancer et activant les voies de signalisation oncogéniques. (2) Les études sur le rôle de l'inflammation dans la réponse à l'immunothérapie ont principalement été menées dans le mélanome traité par anti-CTLA4 ou anti-PD-L1. Il a été décrit certains de ces paramètres comme marqueurs prédictifs ou pronostiques des résultats de survie. (63) (64) Il y a cependant moins de données sur la voie PD-1/PDL1 dans le cancer du poumon. Dans notre étude, il était retrouvé une différence significative de SG pour tous les marqueurs étudiés renforçant l'hypothèse du rôle de l'inflammation dans l'immunorésistance. Nous nous sommes ensuite plus

particulièrement intéressés au *Lung Immune Prognostic Index* (LIPI). Il s'agit d'un index défini par une équipe de l'Institut Gustave Roussy basé sur les valeurs de dNLR et de LDH. Un score à 2, associant un dNLR supérieur ou égal à 3 et un taux de LDH supérieur à la normale, était corrélé à une moins bonne SG et SSP dans leur étude. Autre point fort, il n'était pas retrouvé de corrélation entre les score de LIPI et les données de survie dans le groupe chimiothérapie. (31) Dans notre étude, nous avons également retrouvé une corrélation avec une moins bonne SG en cas de score LIPI élevé ($p=0,02$) mais pas pour la SSP ($p=0,1$). La reproductibilité de ce résultat renforce l'hypothèse de l'utilité du LIPI comme biomarqueur. Des analyses prospectives randomisées sont nécessaires pour la confirmer et permettrait aussi de distinguer sa valeur plutôt pronostique ou prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle.

Il a été démontré que l'état nutritionnel était lié au pronostic des patients traités pour un cancer par chirurgie ou chimiothérapie. Cela n'a pas encore été évalué sous immunothérapie. L'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support) recommande d'évaluer systématiquement l'état nutritionnel d'un patient cancéreux avant l'initiation d'un traitement anti-cancéreux avec les moyens suivants : poids et perte de poids, évaluation des ingestas, calcul de l'IMC, dosage de l'albuminémie et éventuellement scores multidimensionnels. En pratique, l'évaluation de la perte de poids, de l'IMC et le dosage de l'albuminémie ont régulièrement été faits pour les patients de l'étude. Parmi les patients inclus, 57,4% étaient considérés comme à risque de dénutrition s'ils présentaient l'une des caractéristiques suivantes : IMC < 18,5 kg/m² (ou < 21kg/m² si âge \geq 70 ans) et/ou albuminémie < 35 g/L et/ou perte de poids <10% par rapport au poids de forme. Il a été retrouvé une différence significative de la survie globale en faveur des patients sans signe à risque de dénutrition avec une SG médiane de 16,2 mois versus 6,9 mois pour les autres patients ($p<0,01$). Les résultats d'une étude rétrospective menée sur 39 patients traités pour un mélanome ont retrouvé qu'un IMC inférieur à 20 kg/m² était un facteur

prédictif d'une progression précoce de la maladie au cours d'un traitement par nivolumab (65). Une autre étude rétrospective menée sur 67 patients traités par nivolumab dans le CBNPC n'a en revanche montré aucun lien entre le statut nutritionnel (IMC<18,5kg/m², albuminémie<30g/L) et les résultats de SG et SSP.(66) Les résultats de notre étude nous amènent à nous poser la question sur le caractère pronostic ou prédictif de la dénutrition vis-à-vis de l'absence de réponse à l'immunothérapie. Il est difficile de répondre à cette question car la dénutrition est un facteur connu de mauvais de pronostic dans le cancer et nous ne disposons que d'une analyse univariée au sein d'une étude rétrospective. Cependant, la dénutrition observée dans le cancer est certainement d'origine endogène et causée par l'inflammation, même si une dénutrition exogène par anorexie est souvent associée. Or, comme discuté dans le paragraphe précédent, l'inflammation semble en lien avec une réponse défavorable à l'immunothérapie. La dénutrition n'est donc peut-être qu'une conséquence de l'inflammation. Afin d'améliorer la réponse à l'immunothérapie, il semblerait alors plus important d'agir sur l'inflammation plutôt que la dénutrition. La dénutrition serait alors plutôt considérée comme un facteur pronostic et l'inflammation comme un facteur prédictif. Toutes ces hypothèses nécessitent d'autres études et notamment prospectives pour être validées.

Enfin, le dernier point analysé est l'impact de la survenue d'EILI. Ce point se justifie devant la démonstration d'un lien entre la survenue d'un vitiligo et le bénéfice clinique apporté par le pembrolizumab dans le traitement du mélanome. (67) Cependant, cela n'a pas encore été démontré avec d'autres EI et dans d'autres types de cancer. Nous avons choisi de comparer les données de SSP et SG des patients traités pendant une même durée par nivolumab (3 mois et 6 mois). Au sein de ces groupes, nous avons comparé les données de SSP et de SG des patientes ayant présenté au moins un EILI versus ceux n'ayant pas eu d'EILI. En effet, il existait un biais important à comparer tous les patients de notre étude sans distinction de durée de traitement car les patients traités plus longtemps avaient plus

de chance de développer une toxicité. L'analyse des patients traités 3 mois et traités 6 mois ne montre aucune différence significative de SG avec respectivement des valeurs de p à 0,4 et 0,05 et de SSP avec des valeurs de p à 0,09 et 0,31. On note que l'analyse des patients traités 6 mois retrouvait une tendance pour un bénéfice sur la SG des patients ayant présenté un EILI (p = 0,05). La survenue d'un EILI sévère (de grade 3 ou 4) n'était ni associée à une augmentation de la SG (p = 0,11) ni de la SSP (p=0,09). L'hypothèse d'une corrélation entre la survenue d'une toxicité auto-immune et la SG n'est donc pas confirmée dans notre étude, résultat plutôt aux données actuelles de la littérature.

5 Efficacité du docetaxel et stratégies thérapeutiques après immunothérapie

Chimiothérapie

La chimiothérapie reste le traitement standard dans les CBNPC après progression sous immunothérapie. Nous nous sommes intéressés au docetaxel, la molécule la plus fréquemment prescrite en deuxième ou troisième ligne de traitement. Lorsque l'on compare nos résultats observés à ceux des grandes études randomisées de phase III ayant comparé le docetaxel en 2^{ème} ligne, nos données de survie sont plutôt semblables (Tableau 12).

Tableau 12 : Comparaison des données de survie de notre étude à celles des études pivots de 2^{ème} ligne en immunothérapie

Etude (molécule)	Nombre de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de survie à 1 an (%)
Shepherd et al, 2000	55	7,5	2,65	37
Hanna et al, 2004	288	7,9	2,9	29,7
Notre étude	30	8,5	2,2	35,9

La réponse au docetaxel ne paraît donc pas modifiée pour les patients traités auparavant par nivolumab dans notre étude. Nous pouvons de plus noter que le docetaxel

a été administré au minimum en 3^{ème} ligne de traitement donc chez des patients plus lourdement traités que dans les essais cliniques. Les patients gardaient donc un bénéfice à recevoir un tel traitement. Il n'était cependant observé aucune différence de SG par rapport au groupe de patients ayant reçu d'autres protocoles après le nivolumab ($p = 0,41$).

Il était intéressant ici de regarder la réponse à la chimiothérapie car, comme vu précédemment, une grande proportion de patients (32,3%) dans notre étude, n'ont pas répondu à l'immunothérapie de manière précoce. Il semble donc nécessaire de savoir quelle stratégie adoptée au décours. De plus, bien que les essais Checkmate 017 et 057 ont mis en évidence une amélioration de la SG dans les CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes, il n'était observé une amélioration de la SSP uniquement dans le type épidermoïde. Cette observation a alors conduit à s'interroger sur l'impact des traitements reçus après le nivolumab sur la survie globale.

Des hypothèses ont été émises sur le fait que la chimiothérapie pourrait venir potentialiser l'efficacité de l'immunothérapie. Elles sont fondées sur le principe de la « mort cellulaire immunogène » au cours de laquelle les signaux de danger libérés viendraient stimuler les cellules du système immunitaire (68). Quelques études prospectives ont décrit l'efficacité de la chimiothérapie administrée après progression sous inhibiteurs de point de contrôle. Dans l'essai princeps de phase 3 OAK, les patients atteints de CBNPC traités par atezolizumab en deuxième ou troisième ligne puis par chimiothérapie après progression ont présenté un taux de survie à 18 mois de 20% versus 9% pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie après progression (30). De même, une mise à jour de l'étude KEYNOTE 024 évaluant en deuxième ligne l'efficacité du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie chez des patients PD-L1 > 50% a montré que la survie sans progression était significativement plus longue dans la séquence immunothérapie suivie de chimiothérapie que dans la séquence chimiothérapie suivie d'immunothérapie (18,3 mois versus 8,4 mois, $p < 0,01$). (69) D'autres études rétrospectives ont été publiées à ce sujet (70)(71).

Si on en revient à notre population, il existe cependant peu de données fondamentales et cliniques et d'hypothèses à ce sujet sur le docetaxel.

Autres stratégies thérapeutiques

Nous aurions souhaité évaluer la radiothérapie et le « re-challenge » par immunothérapie mais peu de patients étaient concernés dans notre étude. Il s'agit uniquement de description de cas. En effet, il est aussi suggéré que la radiothérapie pourrait venir potentialiser l'effet de l'immunothérapie ou inversement. Le rationnel repose principalement sur l'effet abscopal qui est un phénomène rare de régression tumorale des lésions situées à distance du site irradié (72).

Onze patients (6,5%) de notre étude ont présenté des réponses supérieures à 2 ans et pour 5 d'entre eux, le traitement a été arrêté. En effet sur la base de l'observation de réponses durables (comme discuté dans la partie 2. de cette discussion), du risque continu de toxicité et du coût élevé du traitement indéfini, l'immunothérapie est parfois interrompue après deux ans de traitement et le patient est alors surveillé régulièrement. Il existe peu de données dans la littérature justifiant ce délai et il se pose alors la question de la conduite à tenir en cas de progression au décours. Un « re-challenge » par anti-PD1 est une alternative envisagée. Pour le moment, une patiente dans notre étude a repris un traitement par nivolumab après un arrêt prolongé. Mais elle n'a pas tiré bénéfice de ce « re-challenge ».

6 Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude sont le caractère rétrospectif et le faible effectif de certaines variables analysées.

En effet, l'analyse des toxicités est discutable du fait de leur recueil rétrospectif. Leur retranscription dans les courriers dépendait de l'expérience du médecin, oncologue

thoracique ou interne, et probablement aussi de la gravité de la toxicité. Leur description dans cette étude n'est probablement pas exhaustive. De même, les résultats des bilans biologiques ont été récupérés de façon rétrospective ce qui explique vraisemblablement le taux de données manquantes dépassant 20% sur ces paramètres.

Concernant les facteurs prédictifs, des analyses univariées ont été réalisées et les résultats ne sont donc qu'exploratoires. Elles nécessiteraient tout d'abord d'être validées par une analyse multivariée. Cependant, la présence de beaucoup de données manquantes pour certaines variables restreignait le nombre de variables pouvant être incluses et limitait alors l'intérêt d'une analyse multivariée.

Enfin, l'évaluation radiologique était faite localement par les investigateurs, diminuant la puissance des résultats observés de réponse tumorale et de SSP, et pouvant potentiellement expliquer la différence observée de taux de réponse avec les grands essais cliniques.

7 Perspectives

Nous retrouvons un certain nombre de valeurs significatives en analyse univariée mais qui ne permet pas de conclure sur une valeur prédictive ou pronostique des différents facteurs analysés.

Ces résultats confortent cependant des données de la littérature et notamment concernant le LIPI, qui avait déjà montré son utilité pour l'identification de patient non répondeur précoce à l'immunothérapie au sein d'une étude avec méthodologie plus robuste.(31) C'est d'autant plus intéressant car peu de facteurs prédictifs de décès ou de progression précoce sous immunothérapie ont été identifiés. Là encore les différences significatives observées concernant les marqueurs biologiques et ratios élevés chez les patients avec des SSP inférieures à 2 mois (Figure 7) suggèrent de nouvelles hypothèses à étudier avec la réalisation d'essais prospectifs randomisés.

Les patients mutés KRAS et STK11 n'ont pas répondu à l'immunothérapie, résultat concordant avec l'identification récente d'un mécanisme de résistance aux anti-PD1 pouvant nous amener à privilégier d'autres traitements chez ces patients. De plus, 2 des 3 patients ont tiré bénéfice d'une chimiothérapie par taxanes au décours. Les hypothèses d'une moindre efficacité des ant-PD1 et d'un bénéfice plus important aux taxanes chez les patients mutés STK11 pourraient être étudiés sur une plus grande cohorte de patients.

La dénutrition a montré des résultats significatifs en SG et SSP. Cependant, sa valeur prédictive de réponse à l'immunothérapie ou pronostique n'est pas connue. C'est important car on pourrait être amené à proposer une prise en charge nutritionnelle plus ou moins agressive. En effet, les compléments nutritionnels oraux étant souvent insuffisants, une nutrition entérale pourrait être alors discutée. Mais si l'inflammation responsable de cette dénutrition et possiblement de l'immunorésistance n'est pas traitée, une prise en charge nutritionnelle plus invasive pourrait ne pas être efficace et être plus délétère quant à la qualité de vie du patient.

L'amélioration de la prise en charge de toxicités immuno-médiées repose sur une description plus précise avec le délai de survenue, la prise en charge réalisée et l'évolution dans les essais cliniques mais aussi dans la vraie vie. A cet effet, l'Institut Gustave Roussy a mis en place l'étude REISAMIC avec comme objectif principal de recueillir via un portail web, disponible à tous, les EILI en oncologie. Les déclarations faites sur le site web seront transmises à l'ANSM et aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance et pourrait conduire à mieux renforcer la surveillance et à mieux caractériser les EILI dans les conditions réelles d'administration.

Enfin, nous ne l'avons pas étudié dans ce travail mais l'aspect tout particulièrement attendu de l'analyse des données de vie réelle est d'apporter des données sur l'aspect médico-économique. Ce qui a particulièrement sa place en immunothérapie, traitement très

onéreux et au cours duquel des réponses très prolongées existent demandant alors parfois la ré-organisation des services d'oncologie qui accueillent alors de plus longs survivants.

CONCLUSION

L'analyse de l'efficacité et de la tolérance du nivolumab à partir de données de vie réelle a retrouvé des résultats comparables à ceux des essais Checkmate 017 et 057.

Cependant, l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle est à tempérer en raison des réponses très variables observées entre les « hyperprogressseurs » et les « longs répondeurs ». L'identification de facteurs prédictifs paraît indispensable et a déjà conduit à la publication de nombreuses études rétrospectives à ce sujet. Cependant, il existe à ce jour un très faible nombre de facteurs validés, en partie dû à la difficulté de réaliser des essais prospectifs randomisés sur ce sujet. La recherche de facteurs prédictifs d'efficacité du nivolumab dans cette étude a retrouvé des résultats encourageants vers la voie des biomarqueurs de l'inflammation.

L'efficacité du docétaxel n'est pas supérieure aux autres traitements administrés après nivolumab et ne semble pas être modifiée après immunothérapie. Mais, la grande variabilité des traitements administrés a rendu difficile l'évaluation des stratégies thérapeutiques après immunothérapie, aussi car notre population n'était pas homogène sur les traitements antérieurs reçus.

Il est donc difficile de conclure de manière concise cette thèse devant toutes les questions que soulèvent l'immunothérapie. De plus, l'avenir s'annonce encore très mouvant avec l'arrivée de schémas combinant immuno-chimiothérapie susceptibles de bouleverser à nouveau l'algorithme actuel et d'amener de nouvelles problématiques.

REFERENCES

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
3. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 26 juin 2004;328(7455):1519.
5. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med*. 5 avr 2016;14:62.
6. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1 janv 1995;75(1 Suppl):191-202.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.
8. Brambilla E. Classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires : Changements de paradigme. :76.
9. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? *Arch Pathol Lab Med*. avr 2016;140(4):326-31.
10. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2093-104.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-

small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv192-237.

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

13. Dettterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 1 janv 2017;151(1):193-203.

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

15. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 janv 2002;346(2):92-8.

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

17. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 2000;18(10):2095-103.

18. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl.* 2 avr 2016;387(10026):1415-26.

19. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 31 juill 2014;511(7511):543-50.
20. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 21 déc 2011;480(7378):480-9.
21. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. nov 2002;3(11):991-8.
22. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
23. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 22 mars 2012;12(4):252-64.
24. Tester WJ, Kim KM, Krigel RL, Bonomi PD, Glick JH, Asbury RF, et al. A randomized Phase II study of interleukin-2 with and without beta-interferon for patients with advanced non-small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study (PZ586). *Lung Cancer Amst Neth*. sept 1999;25(3):199-206.
25. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):822-35.
26. 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.
27. 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.
28. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer

(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 9 avr

2016;387(10027):1540-50.

29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.

Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J*

Med. 10 2016;375(19):1823-33.

30. 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. *Lancet Lond Engl.* 21

2017;389(10066):255-65.

31. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of

the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With

Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 mars 2018;4(3):351-7.

32. Batenchuk C, Albitar M, Zerba K, Sudarsanam S, Chizhevsky V, Jin C, et al. A real-world,

comparative study of FDA-approved diagnostic assays PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 in lung cancer

and other malignancies. *J Clin Pathol.* 1 oct 2018;

33. Geier M, Descourt R, Corre R, Leveiller G, Le Garff G, Briens E, et al. ABCT-

IMMUNOBZH : évaluation de l'efficacité du nivolumab dans la vraie vie chez 259 patients

porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé. *Rev Mal Respir.* 1 mai

2018;35(5):585.

34. Audigier-Valette C, Pérol M, Barlesi F, Debieuvre D, Auliac JB, Bombaron P, et al.

Caractéristiques des patients atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC)

traités par nivolumab en condition de vie réelle : première analyse de l'étude EVIDENS (lung

cancer patients treated with nivolumab : a longitudinal, prospective, observational, multicentric

study). *Rev Mal Respir.* janv 2018;35:A104-5.

35. Shamaï S, Merimsky O. Efficacy and safety of Nivolumab in non-small cell lung cancer

patients in Tel-Aviv tertiary medical center: Facing the reality. *Mol Clin Oncol.* oct

2018;9(4):419-22.

36. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 1 mai 2018;119:14-20.

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

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

39. 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*. 2017;18(3):e143-52.

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

41. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3924-33.

42. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. févr 2016;54:139-48.

43. Chen TW, Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Hansen AR. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2015;26(9):1824-9.

44. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety,

- activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
45. Tie Y, Ma X, Zhu C, Mao Y, Shen K, Wei X, et al. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *Int J Cancer*. 15 2017;140(4):948-58.
46. Santoni M, Conti A, Buti S, Bersanelli M, Foghini L, Piva F, et al. Risk of fatigue in cancer patients treated with anti programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. nov 2018;10(15):1303-13.
47. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. sept 2018;19(9):e447-58.
48. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2014;32(10):1020-30.
49. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2015;33(28):3193-8.
50. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2016;27(4):559-74.
51. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 20 août 2018;35(10):132.
52. Wong A, Williams M, Milne D, Morris K, Lau P, Spruyt O, et al. Clinical and palliative care outcomes for patients of poor performance status treated with antiprogrammed death-1 monoclonal antibodies for advanced melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. déc 2017;13(6):385-90.

53. Fulop T, Larbi A, Kotb R, Pawelec G. Immunology of aging and cancer development. *Interdiscip Top Gerontol.* 2013;38:38-48.
54. Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighl NB, Hellmann MD, Patnaik A, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2017;28(4):874-81.
55. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* juill 2018;8(7):822-35.
56. Facchinetti F, Bluthgen MV, Tergemina-Clain G, Faivre L, Pignon J-P, Planchard D, et al. LKB1/STK11 mutations in non-small cell lung cancer patients: Descriptive analysis and prognostic value. *Lung Cancer Amst Neth.* 2017;112:62-8.
57. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 avr 2018;29(4):959-65.
58. Gouvain C, Vauléon E, Chouaid C, Le Rhun E, Jabot L, Scherpereel A, et al. Intracerebral efficacy and tolerance of nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases. *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;116:62-6.
59. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* août 2013;39(5):534-40.
60. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2014;23(7):1204-12.
61. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent

- resection of solid tumours. *Surg Oncol*. mars 2014;23(1):31-9.
62. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta Oncol Stockh Swed*. juill 2015;54(7):961-70.
63. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 févr 2018;29(2):524.
64. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. oct 2013;88(1):218-30.
65. Kondo T, Nomura M, Otsuka A, Nonomura Y, Kaku Y, Matsumoto S, et al. Predicting marker for early progression in unresectable melanoma treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol*. 30 août 2018;
66. Dumenil C, Massiani M-A, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, et al. Clinical factors associated with early progression and grade 3-4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PloS One*. 2018;13(4):e0195945.
67. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. janv 2016;152(1):45-51.
68. Bezu L, Gomes-de-Silva LC, Dewitte H, Breckpot K, Fucikova J, Spisek R, et al. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death. *Front Immunol*. 2015;6:187.
69. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ enrolled in KEYNOTE-024.: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 35, No 15_suppl [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9000

70. Zapata E, Menecier B, Leduc C, Chatron E, Quoix E. [Prolonged response with paclitaxel after immunotherapy by pembrolizumab in lung cancer]. *Rev Pneumol Clin.* oct 2016;72(5):300-4.
71. Costantini A, Corny J, Fallet V, Renet S, Friard S, Chouaid C, et al. Efficacy of next treatment received after nivolumab progression in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *ERJ Open Res.* avr 2018;4(2).
72. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* mai 1953;26(305):234-41.

Annexe 1(7)

Travis et al.

Journal of Thoracic Oncology® • Volume 10, Number 9, September 2015

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^a	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^a	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^a	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^a	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^a	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^a	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma ^a	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^a	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^a	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^a	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^a	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors ^a	
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^a	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^a	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^a	8842/3 ^d
Myoepithelial tumors ^a	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^a	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

^aThe morphology codes are from the ICDO.² Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification³ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.³

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

Annexe 2 (11)

Table 2. Clinical classification UICC TNM 8 [79]

Primary tumour (T)

TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualised by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ^a
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e. not in the main bronchus) ^b
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma ^c
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest dimension ^b
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension ^b
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension ^b
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features ^d -Involves main bronchus regardless of distance to the carina, but without involvement of the carina -Invades visceral pleura -Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region either involving part of or the entire lung
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension or one that directly invades any of the following: parietal pleura, chest wall (including superior sulcus tumours) phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumour more than 7 cm or of any size that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

Regional lymph nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

Distant metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion ^e
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ ^f
M1c	Multiple extrathoracic metastasis in a single or multiple organs

^aTis includes adenocarcinoma *in situ* and squamous carcinoma *in situ*.

^bThe uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.

^cSolitary adenocarcinoma (not more than 3 cm in greatest dimension), with a predominantly lepidic pattern and not more than 5 mm invasion in greatest dimension in any one focus.

^dT2 tumours with these features are classified T2a if 4 cm or less, or if size cannot be determined and T2b if greater than 4 cm but not larger than 5 cm.

^eMost pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

^fThis includes involvement of a single non-regional node.

TNM, tumour, node and metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

Reprinted from [79] with permission from John Wiley & Sons, Inc.

Annexe 3 (11)

Table 3. Staging and stage grouping UICC TNM 8 [79]

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a-c T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a-c T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T1a-c T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stage IIIC	T3, T4	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1
Stage IVA	Any T	Any N	M1a, M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

TNM, tumour, node and metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

Reprinted from [79] with permission from John Wiley & Sons, Inc.

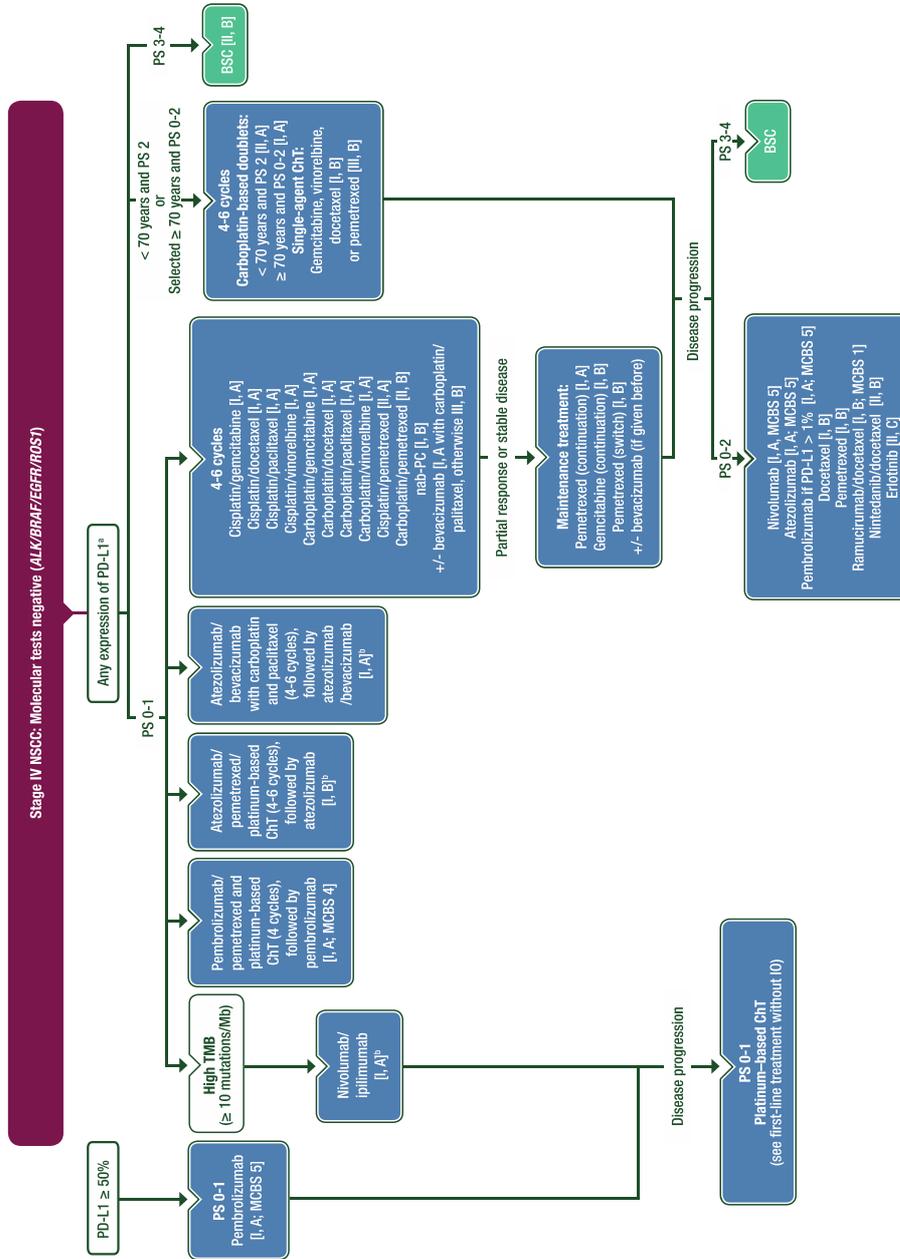


Figure 2. Treatment algorithm for stage IV NSCC, molecular tests negative (ALK/BRAF/EGFR/ROS1).
^aIn absence of contraindications, and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC with a high TMB.
^bNot EMA-approved.
 ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; IO, immuno-oncology; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-PC, albumin-bound paclitaxel and carboplatin; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; TMB, tumour mutation burden.

Downloaded from https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/Supplement_4/iv202/5115264 by guest on 28 October 2018

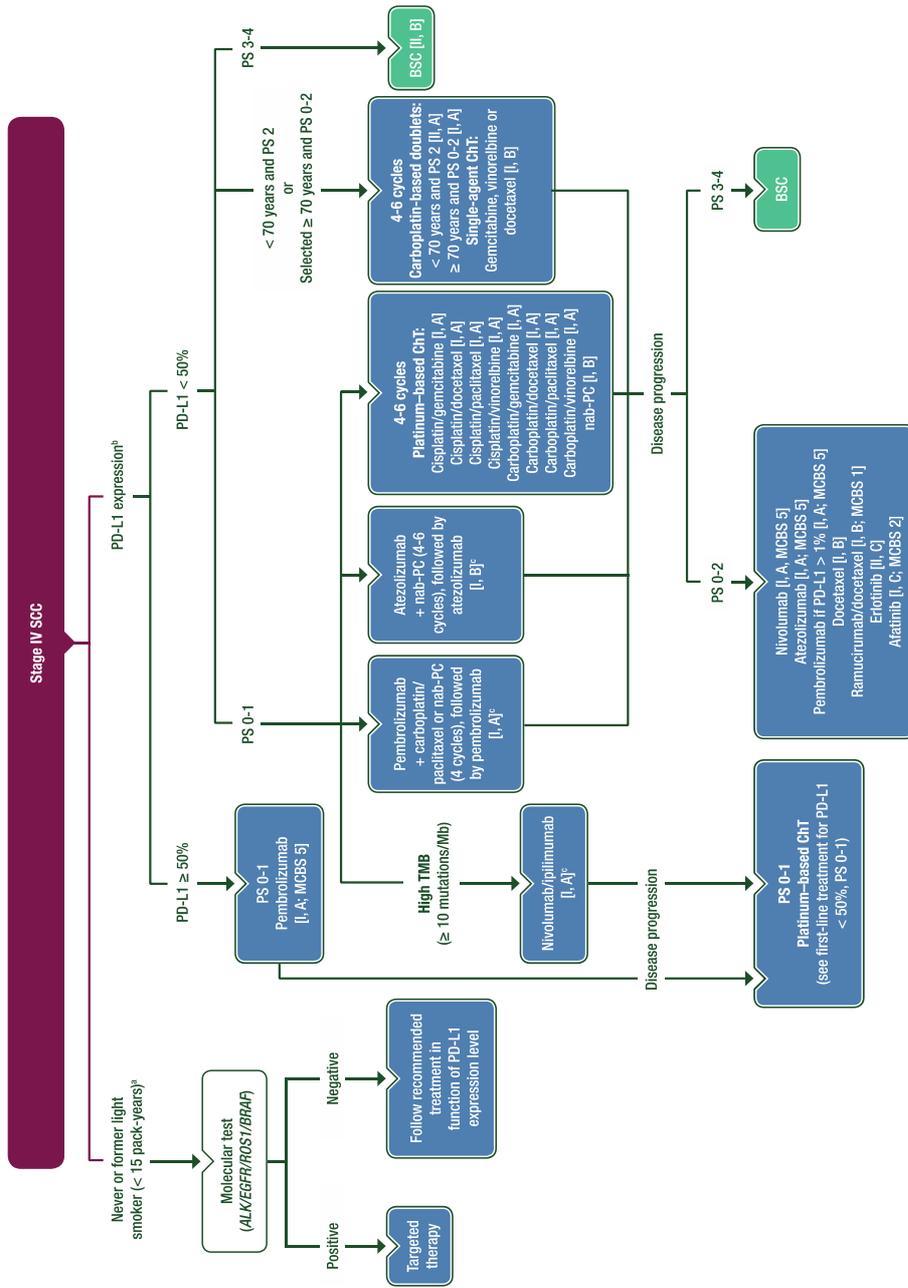


Figure 1. Treatment algorithm for stage IV SCC.

^aMolecular testing is not recommended in SCC, except in those rare circumstances when SCC is found in a never, long-time ex- or light-smoker (< 15 pack-years).

^bIn absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD(L1) combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC with a high TMB.

^cNot EMA-approved.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-PC, albumin-bound paclitaxel and carboplatin; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TMB, tumour mutation burden.

Downloaded from https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/29/Supplement_4/iv201/5264 by guest on 28 October 2018

Critères RECIST 1.1.

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être < 10 mm.
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20 % et d'au moins 5 mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportée à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évaluées ou évalués en utilisant une méthode différente.

SOD = Somme des diamètres.

D'après, la Haute Autorité de Santé.

AUTEUR : Nom : Vauléon

Prénom : Enora

Date de Soutenance : 11 janvier 2019

Titre de la Thèse :

Nivolumab dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés : résultats d'une étude rétrospective menée au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

DES + spécialité : Oncologie Médicale

Mots-clés : nivolumab, immunothérapie, cancer bronchique non à petites cellules, facteurs prédictifs, effets indésirables liés à l'immunité

Résumé :

Contexte : Les grands essais Checkmate 017 et 057 ont montré une amélioration significative de la survie globale en faveur du nivolumab dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) avancés et jusqu'ici jamais observée avec la chimiothérapie. Cependant, les essais cliniques incluent des populations sélectionnées ne reflétant pas toujours la pratique clinique quotidienne.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du nivolumab à partir de données de vie réelle. Les objectifs secondaires étaient la tolérance, la recherche de facteurs prédictifs et l'évaluation de la première ligne administrée après nivolumab. **Méthode :** Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, monocentrique, menée dans le service d'Oncologie Thoracique du CHU de Lille.

Résultats : De mai 2015 à mars 2017, 155 patients ont été inclus. La médiane de survie globale (SG) était de 10,5 mois (Q1-Q3:4,7-22,6). Le taux de survie à 1 an était de 45,1 %. La médiane de survie sans progression (SSP) était de 3,1 mois (Q1-Q3:1,4-9,6). 47% des patients inclus ont présenté au moins un effet indésirable liés à l'immunité (EILI). La proportion d'EILI de grade 3 ou 4 était de 5,8%. Il y a eu 6,5% d'arrêts de traitement pour toxicité. L'analyse univariée a retrouvé une diminution significative de la SG en cas de présence de métastases hépatiques ($p < 0,01$), pleurales ($p = 0,01$) et osseuses ($p = 0,07$), de signe à risque de dénutrition ($p < 0,01$) et de marqueurs élevés de l'inflammation tel qu'un score LIPI à 2 (LIPI : *Lung Immune Prognostic Index*) ($p = 0,02$). La médiane de SG du docétaxel après immunothérapie était de 8,5 mois et la médiane de SSP de 2,2 mois, sans différence significative retrouvée en comparaison à l'ensemble des autres lignes administrées, avec des valeurs de p respectives à 0,41 et 0,93. **Conclusion :** L'analyse de l'efficacité et de la tolérance du nivolumab à partir de données de vie réelle a retrouvé des résultats comparables à ceux des essais Checkmate 017 et 057. La recherche de facteurs prédictifs d'efficacité du nivolumab a retrouvé des résultats encourageants vers la voie des biomarqueurs de l'inflammation. L'efficacité du docétaxel n'est pas supérieure aux autres traitements administrés après nivolumab.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Madame le Docteur Alexandra Forestier

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Alexis Cortot