

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le NIVOLUMAB en vie réelle dans le mésothéliome pleural malin :
une étude de cohorte multicentrique française.**

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021 à 18h00

Au Pôle Formation

Par Florian CREPIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Madame le Docteur Sarah HUMEZ

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Avertissement :

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

Celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS

INTRODUCTION

1. Généralités

- A. Epidémiologie
- B. Anatomopathologie
- C. Classification
- D. Facteurs de risque et physiopathologie

2. Prise en charge standard du MPM non opérable

- A. Chirurgie
- B. Chimiothérapie
 - a. En première ligne
 - b. En deuxième ligne

3. L'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint immunitaire

- A. Les anti-CTLA4
- B. Les anti PD(L)-1
- C. Facteurs impactant l'immunothérapie
 - a. Impact du microbiote et de la corticothérapie
 - b. Impact de l'état général
 - c. Place des biomarqueurs
 - d. Impact du microenvironnement
- D. Effets indésirables des ICI
- E. Données cliniques des ICI dans le MPM
- F. Objectifs de l'étude

MATERIELS ET METHODES

1. Population

2. Critères recueillis

3. Résultats recueillis

4. Type de statistiques de outils

5. Comité d'éthique

RESULTATS

1. Résultats principaux
2. Facteurs cliniques importants prédictifs de la réponse

DISCUSSION

1. Résultats généraux
2. Comparaison avec la littérature
3. Facteurs de réponse à l'immunothérapie dans le MPM
 - A. Age et état général
 - B. Le sous-type histologique
 - C. Le PDL1
4. Forces et faiblesses de l'étude
5. Les pistes à venir
 - A. Concernant le Nivolumab en 2^e ligne
 - B. Association de l'immunothérapie
 - a. Anti VEGF et chimiothérapie
 - b. Avec une autre immunothérapie
 - c. ICI en 1^{ère} ligne
 - C. Les autres formes d'immunothérapie développées
 - a. Thérapie cellulaire de type vaccination
 - b. Thérapie cellulaire de type CAR-T cells

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

RESUME

LISTE DES ABBREVIATIONS

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CPAg : Cellule(s) présentatrice d'antigène

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

dNLR : Derived Neutrophil to Lymphocyte ratio

LIP : Lung Immune Prognostic Index

EI : Evènement Indésirable

EMA : European Medicines Agency

FAP : Fibroblast Activating Protein

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

ICI : inhibiteurs de checkpoint immunitaire

IIQ : Intervalle InterQuartile

IFN : Interféron

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDH : Lactates Déshydrogénase

LT : Lymphocytes T

MPM : Mésothéliome pleurale malin

MS : Maladie Stable

PD(L)-1 : Programmed cell death (ligand) 1

PM : Progression de la maladie

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PS : Performance Status

SG(m) : Survie globale (médiane)

SSP(m) : Survie sans progression (médiane)

RC : Réponse Complète

RP : réponse partielle

TRO : taux de réponse objectif

TCM : taux de contrôle de la maladie

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

Treg : Lymphocytes T régulateurs

Introduction

1. Généralités

Le mésothéliome malin est une tumeur rare qui représente moins de 0,3% des tumeurs en France(1). Elle se développe à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre (90%), de façon moins fréquente le péritoine (8 à 10%) et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire(2).

L'amiante est le facteur de risque principal de cette pathologie : 70 à 75% des cas y sont liés(3) et la relation est démontrée depuis 1960(4).

Les symptômes initiaux sont peu spécifiques et insidieux (5): douleur thoracique, toux sèche liés à l'envahissement pleural, dyspnée en raison d'un syndrome restrictif et/ou en cas d'épanchement pleural associé, ou encore altération de l'état général pour les mésothéliomes pleuraux malins localement avancés.

A. Epidémiologie

Le premier cas de mésothéliome pleural en France a été déclaré en 1965.

Il touche environ 1000 personnes par an (1130 nouveaux cas en 2016(1)), avec un pic attendu aux alentours de 2020 (*figure 1*). L'âge médian de découverte est de 75 ans. Le sexe ratio est de 4/1, en faveur des hommes.

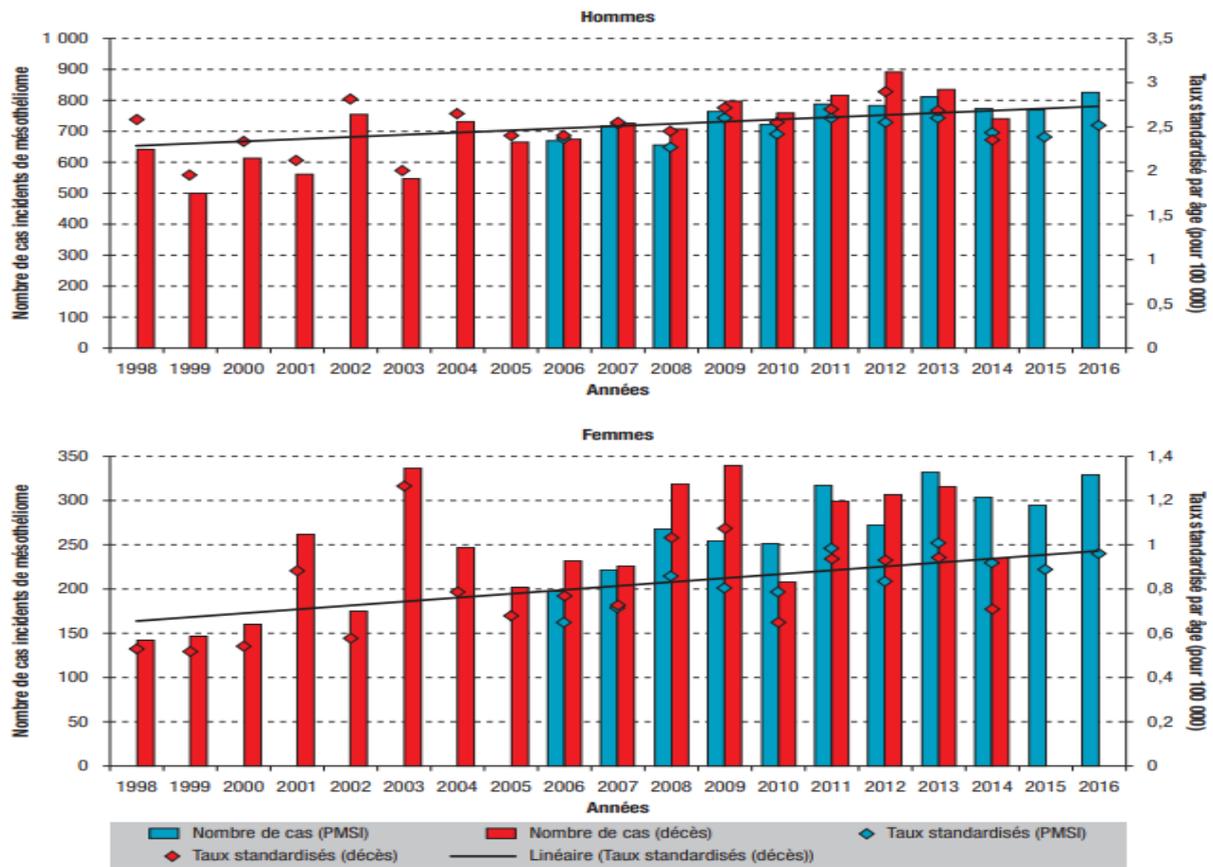
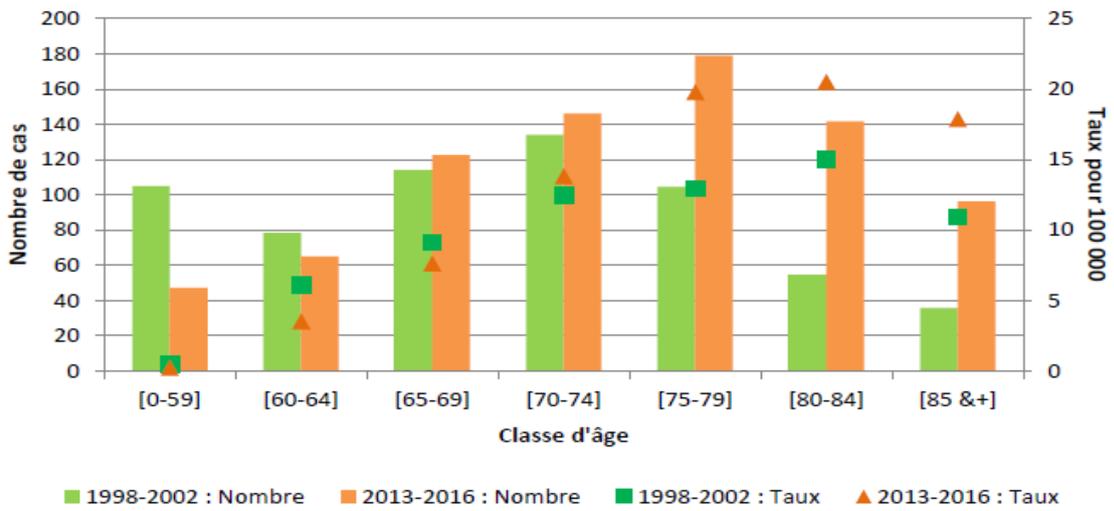


Figure 1 : incidence annuelle de nouveaux cas et de décès, de 1998 à 2016

L'incidence a nettement augmenté ces vingt dernières années, principalement chez les femmes (figure 2). Cette augmentation est notamment expliquée par le vieillissement de la population.

Hommes



Femmes

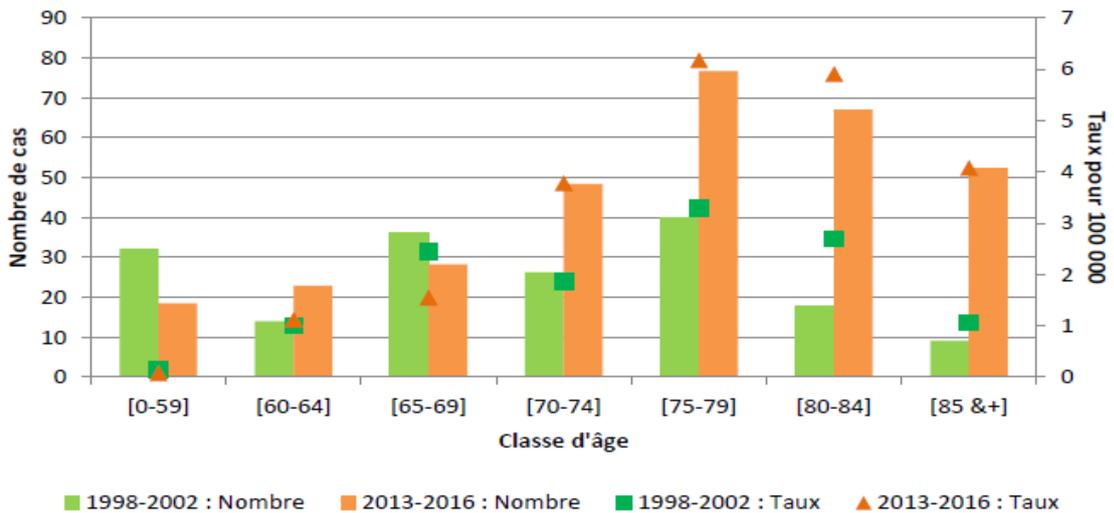


Figure 2 : cas incidents par sexe et par tranche d'âge, entre 1998-2002 et 2013-2016

Actuellement, avec traitement, la survie médiane est de 12 mois chez les hommes et 13 mois chez les femmes(6).

B. Anatomopathologie :

Plusieurs types histologiques sont connus (figure 3), dont le prédominant est le type épithélioïde (représentant 70 à 80%).

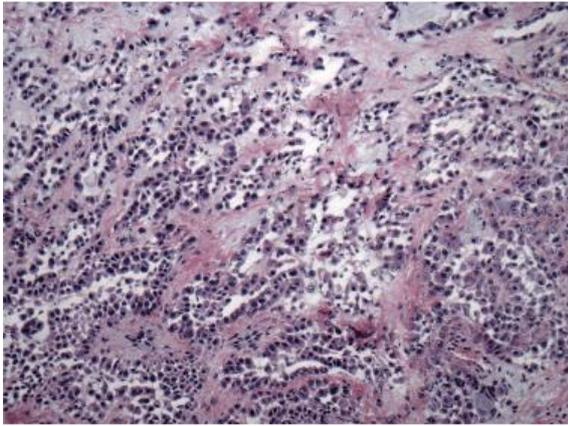
Ce dernier regroupe plusieurs variantes : architecturales (forme tubulo-papillaire, forme micropapillaire ou encore la forme adénomatoïde) ou cytologiques (aspect pléiomorphe ou encore forme à petites cellules)

Parmi les non épithélioïdes, le plus répandu est le sarcomatoïde (incluant le variant desmoplastique) et le biphasique (montrant sur les pièces anatomopathologiques au moins 10% des morphologies épithélioïdes et sarcomatoïdes) (7).

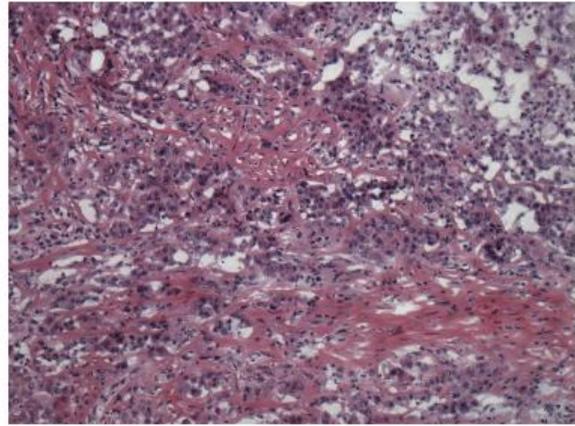
La définition de biphasique est théoriquement limitée aux résections définitives comme les pleurectomies décortications étendues et les pneumonectomies extrapleurales.

Le sous-type histologique a un impact pronostic. En effet, le taux de survie globale à 3 ans est de 15,9% pour les épithélioïdes, 9.3% pour les biphasiques, et est nul pour les sarcomatoïdes, avec une survie globale médiane avec traitement respective de 14, 10 et 5 mois(8).

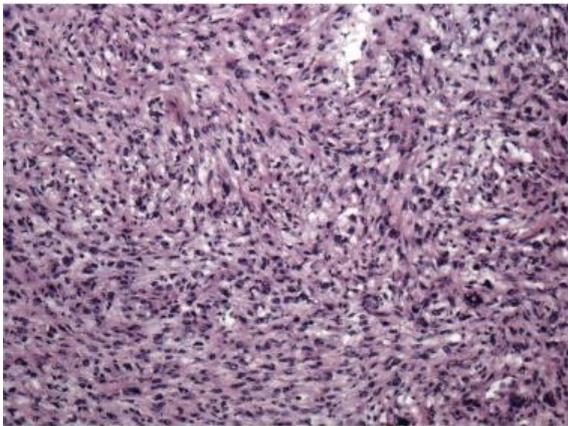
Epithelioid



Biphasic-E



Sarcomatoid



Biphasic-S

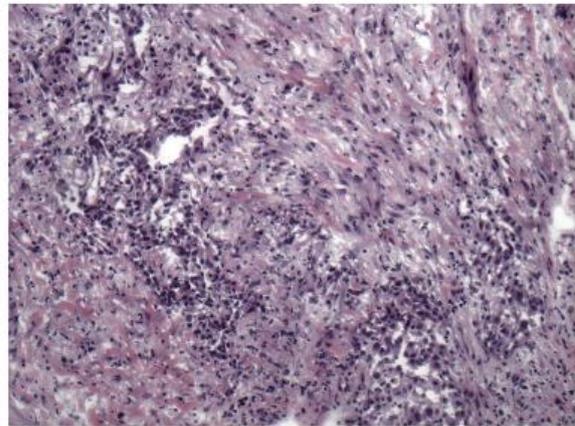


Figure 3 : analyse anatomopathologique de mésothéliomes pleuraux malins :

A : Type épithélioïde

B : Type biphasique prédominant épidermoïde

C : Type sarcomatoïde

D : Type biphasique prédominant sarcomatoïde

Le MPM a un *aspect moléculaire spécifique* :

- Inactivations récurrentes de gènes régulateurs : *CDKN2A* (dans environ 50 à 60% des cas), *NF2* (70% des cas), *TP53*, *LATS2*, and *SETD2*(9)(10), ainsi que des réarrangements chromosomiques fréquents(11).
- La mutation du gène *p53* est néanmoins rare (5 à 10% des cas) par rapport aux autres cancers.

- Les nombreux évènements oncogéniques typiques d'autres tumeurs (mutations des gènes KRAS, BRAF, EGFR et PIK3CA) sont absents.

C. Classification :

Celle-ci est effectuée grâce au bilan pré-thérapeutique comprenant :

- Une TDM injectée.
- Une IRM thoracique en cas de volonté d'évaluation de l'atteinte du fascia endothoracique, de l'atteinte péricardique ou myocardique. (12)(13)
- Une TEP-TDM : pour une évaluation du pronostic du patient et pour une meilleure évaluation du staging initial. (14)(15)

Malgré tout, la classification (*figure 4*) repose principalement voire essentiellement sur la description de l'extension tumorale lors de l'exploration chirurgicale.

T - Tumeur	
T1	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
T2	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte du muscle diaphragmatique • atteinte du parenchyme pulmonaire.
T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte du fascia endothoracique • extension à la graisse médiastinale • extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale • atteinte péricardique non trans-murale.
T4	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale • atteinte trans-diaphragmatique du péritoine • extension directe à la plèvre contro-latérale • extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.
N - Adénopathies	
Nx	Envahissement locorégional inconnu.
N0	Absence d'atteinte ganglionnaire.
N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M - Métastases	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

Stades	
Stade IA	T1N0M0
Stade IB	T2N0M0, T3N0M0
Stade II	T1N1M0, T2N1M0
Stade IIIA	T3N1M0
Stade IIIB	Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0
Stade IV	Tous T ou tous N M1

Figure 4 : 8^e classification TNM de l'UICC

D. Facteurs de risque et physiopathologie

Une exposition professionnelle à l'amiante est retrouvée chez 90% des hommes contre seulement 40% chez les femmes.

Chez les personnes pour lesquelles une exposition professionnelle à l'amiante n'a pas été prouvée, on retrouvait :

- Des expositions extraprofessionnelles à l'amiante et aux laines minérales chez près de 65 % et 20 % des sujets. Il s'agissait d'expositions : via le bricolage, para-professionnelles (liées au fait de résider avec un proche exposé professionnellement) à l'amiante et aux laines minérales, et d'expositions domestiques à l'amiante.
- Pour environ la moitié des cas, au moins un site industriel ayant potentiellement émis de l'amiante a été identifié dans un rayon de 2 000 mètres d'un lieu de vie.

La survenue d'un mésothéliome pleural malin est donc étroitement liée à une exposition à l'amiante, qui avait été utilisée massivement pour ses propriétés d'isolant (thermique et phonique), ainsi que sa résistance au feu et à la corrosion.

Malgré son interdiction en France depuis 1997, il persiste des expositions professionnelles (liées au désamiantage), domestiques (objets ménagers) et environnementales (par proximité des sites géologiques d'extraction de l'amiante).

Il existe probablement une relation dose-effet pour l'exposition à l'amiante, mais il n'existe pas de seuil d'innocuité.

Le temps séparant le début de l'exposition à l'amiante et la survenue d'un mésothéliome pleural malin (temps de latence) est habituellement long, de l'ordre de 30 à 50 ans(16).

D'autres facteurs de risque sont suspectés :

- Fibres naturelles ou industrielles (céramiques) ou encore des agents chimiques (nitrosamines, bromates).
- Une exposition aux rayonnements ionisants d'origine médicale a été identifiée chez 10 % des cas lorsqu'aucune exposition à l'amiante n'avait été retrouvée.
- De façon moins certaine, il avait été évoqué le rôle possible du virus simien SV40, accidentellement inoculé entre 1959 et 1961 par le biais de la contamination des vaccinations anti-poliomyélite, essentiellement aux USA et Grande-Bretagne(17).

Le tabac n'est pas un facteur de risque(18).

Des facteurs génétiques existent, en particulier celui concernant le gène BAP1 (*BRCA Associated Protein 1*). L'inactivation de ce gène considéré comme suppresseur de tumeur, pouvant être sporadique ou familiale, est un facteur favorisant le développement de la tumeur(19).

Les mutations germinales sont rares, et ont été observées dans des familles avec une fréquence élevée de mésothéliome, à un âge précoce au diagnostic ainsi qu'associées à d'autres tumeurs comme les mélanomes uvéaux, oculaires ou cutanés(20).

La perte de l'expression de BAP1 est retrouvée dans environ 60% des analyses biopsiques de mésothéliome. Elle est plus fréquente dans les sous types épithélioïdes(20).

Cette perte d'expression est associée à une infiltration de cellules dendritiques activées et à une expression de PDL1 majorée(21).

L'impact sur le pronostic n'est pas clair mais la perte d'expression semble toutefois favorable, avec une survie à 5 ans de 6,7 % contre 4,7 % chez les personnes non porteuses(22).

2. Prise en charge standard du mésothéliome pleural malin non opérable

L'absence de symptomatologie typique et l'envahissement pleural d'aggravation lentement progressive rendent un dépistage organisé complexe à mettre en place. Le diagnostic est ainsi souvent fait à un stade clinique, localement avancé.

Des recommandations de suivi post-professionnel ont néanmoins été rédigées par l'HAS, basées principalement sur l'examen clinique et la tomodensitométrie.

A. Chirurgie

Le traitement chirurgical est principalement effectué dans les stades considérés comme résécables(23) avec un envahissement limité de la plèvre viscérale, dans le cadre d'essais cliniques(24). Ce traitement reste néanmoins non recommandé à ce jour(25), principalement en raison de sa morbi mortalité(26).

B. Chimiothérapie

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur peu chimio-sensible.

Certaines drogues possèdent une activité contre le mésothéliome : les anthracyclines (principalement la Doxorubicine), les sels de platine (Cisplatine et Carboplatine), les anti-métabolites (type Gemcitabine et anti folates dont le Pemetrexed(27) et le Raltitrexed(28) ainsi que la Vinorelbine(27).

a. En première ligne

Le traitement standard en 1^{ère} ligne de traitement systémique est une association par Cisplatine(29) (ou Carboplatine(30) si contre-indication) et Pemetrexed.

En effet, cette étude(29) publiée par Vogelzang NJ, et al. dans le Journal of Clinical Oncology en 2003 incluant 456 patients comparait l'association Cisplatine – Pemetrexed versus Cisplatine seul et montrait un bénéfice en termes de taux de réponse (41,3% contre 16,7%, $p < 0,001$) de survie sans progression (5,7 mois contre 3,9 mois, HR 0,68 $p < 0,001$) et de survie globale (12,1 mois contre 9,3 mois, HR 0,77 $p = 0,02$).

Une méta-analyse(31) regroupant 23 études avec un total de 3170 patients a comparé Carboplatine versus Cisplatine en association avec le Pemetrexed, et avait montré un meilleur taux de réponse avec le Cisplatine (RR = 1,23 [1,04 – 1,47], en revanche sans différence significative concernant le taux de contrôle, la survie globale (14,9 mois versus 15,7 mois, HR 1,04 [IC95% 0,9 – 1,21] pour l'association avec le Carboplatine) et sans progression (6,2 mois versus 6,8 mois, HR 0,90 [IC95% 0,66 – 1,22]).

Le Pemetrexed seul peut aussi être une alternative thérapeutique(32) (33), en particulier en cas de contre-indication aux sels de platine. En effet, cet essai(33) de 2008 publié par Taylor P, et al. retrouvait une survie globale médiane de 14,1 mois [IC95% 10,4 – 16,4] chez des patients naïfs de chimiothérapie.

Chez les patients de moins de 75 ans, en bon état général (OMS 0 ou 1), l'ajout d'un traitement anti-angiogénique par Bevacizumab suivi d'une maintenance jusqu'à progression ou toxicité améliore la survie globale. En effet, cette dernière augmente de 16,1 mois [IC 95% 14,0 – 17,9] à 18,8 mois [IC 95% 15,9 – 22,6]. (34)

Cette amélioration modeste concernant la survie globale n'a pas été retrouvée dans les études essayant l'association de la chimiothérapie à d'autres anti-angiogéniques, dont le Nintedanib(35) concernant la survie sans progression (HR 1.01 [IC95% 0.79-1.30], p=0.91)) ainsi que de la survie globale (HR 1,12 [IC95% 0.79–1.58], p=0.538), ce qui peut faire discuter la robustesse des résultats avec le Bevacizumab.

En revanche, une étude de phase II(36) évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par Pemetrexed après 6 cycles de Cisplatine – Pemetrexed n'a pu mettre en évidence de bénéfice, que ce soit en survie globale ou sans progression.

b. En deuxième ligne

Il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique en seconde ligne thérapeutique.

Il est possible d'entreprendre la reprise d'une chimiothérapie basée sur le Pemetrexed(37)(38)(39)(33) en cas de rechute après un intervalle libre prolongé, sur consensus d'experts. La reprise d'une association thérapeutique avec le Pemetrexed permet de retrouver une survie sans progression comparable à la première ligne, soit près de 6 mois.

D'autres chimiothérapies ont été essayées avec des efficacités modestes, et en particulier la Vinorelbine. Une étude publiée en 2014(40) collectant des données chez 59 patients récidivant après chimiothérapie de 1^{ère} ligne et donc recevant une 2^e ligne de chimiothérapie par Vinorelbine montrait une survie sans progression de 2,3 mois. Plus récemment, il a été présenté lors de l'ASCO 2021 un essai de phase II (41) évaluant la Vinorelbine orale après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Celui-ci retrouvait une différence significative concernant la SSP en comparaison avec des

soins de support seuls (4,2 mois versus 2,8 mois, IC95% [0,41 – 0,85]), sans amélioration concernant la SG (9,3 mois versus 9,1 mois, p=0,24).

Ces résultats restent décevants et plusieurs équipes ont testé l'immunothérapie dans ce contexte.

3. L'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint immunitaire :

En temps normal, le système immunitaire fonctionne par étapes (*figure 5*), aboutissant à une réponse immunitaire anticancéreuse et à la mort cellulaire(42)(43):

- La cellule tumorale produit un antigène (provenant de corps apoptotiques des cellules cancéreuses) capté par la cellule dendritique (une cellule présentatrice d'antigène).
- Celle-ci amorce les LT CD4 et stimule les LT activés (CD8+), par activation de son récepteur, reconnaissance des molécules de co-stimulation (interaction entre CD80/CD86 sur la cellule présentatrice d'antigène (CPAg) et CD28 sur le lymphocyte T) et détection de cytokines.
- Les LT CD4 de type Th1 libèreront de l'IFN γ , capable d'inhiber l'angiogenèse et induisant la sénescence des cellules tumorales.
- Les LT CD8 ainsi activés acquièrent la capacité de lyser, principalement grâce à l'exocytose des granzymes et des perforines(44).

Le système immunitaire a aussi un système de régulation, pouvant être médié par les macrophages (via la production de TGF β), les lymphocytes Th17 (via l'interleukine 17) ou encore par les LT dit régulateurs. Ces derniers sont des LT CD4 exprimant le facteur Foxp3 ayant la capacité d'inhiber la fonction de plusieurs cellules effectrices(45).

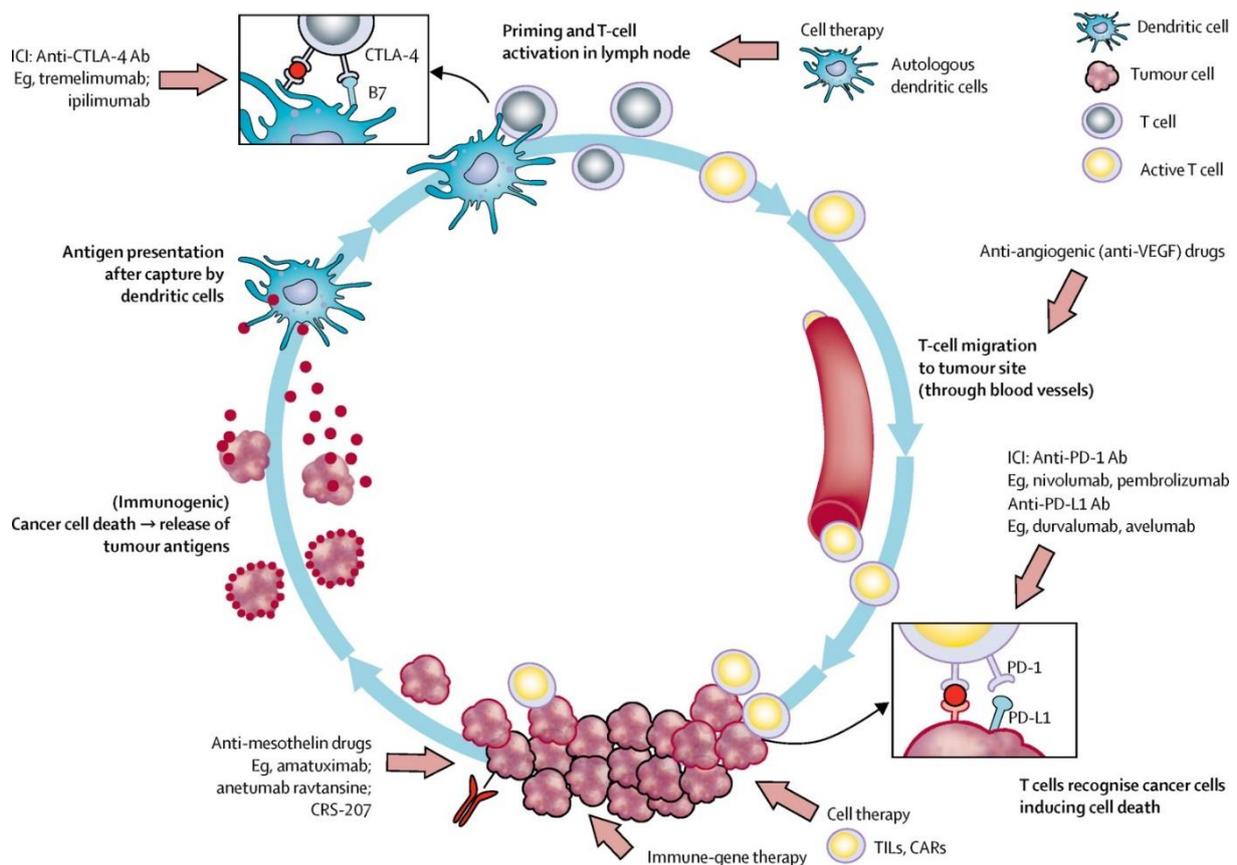


Figure 5 : réponse immunitaire anti-tumorale, mécanismes d'échappement et cibles connues

Les points de contrôle immunitaires font référence à l'ensemble des voies inhibitrices que la cellule immunitaire possède pour réguler et contrôler la réponse immunitaire tout en maintenant une auto-tolérance(46).

Le phénomène de lymphocytes T « épuisés » a initialement été décrit dès 2003 dans les infections virales chroniques (en particulier le VIH(47)), lorsque l'hôte échouait à évacuer le pathogène. Il a ensuite été décrit comme pouvant se produire dans les cancers et plus précisément dans les mélanomes(48).

L'épuisement est donc à la fois un mécanisme physiologique visant à limiter l'immunité lors d'infections, et aussi un obstacle pour la réponse immunitaire anti tumorale(49).

L'inhibition de ces points de contrôle se réalise par plusieurs types d'anticorps monoclonaux, se fixant sur des récepteurs spécifiques sur les cellules tumorales ou sur son micro environnement. Un des premiers développés fut le Rituximab (anticorps anti-CD20), indiqué dans certains lymphomes.

Au cours de la progression tumorale, les cellules cancéreuses développent des stratégies d'échappement au système immunitaire par la mise en place d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur(50).

Il y a actuellement 2 types principaux d'immunothérapie à visée de restauration immunitaire dans l'oncologie thoracique : les anticorps monoclonaux anti CTLA4 et les anticorps monoclonaux anti PD(L)-1.

A. Les anti-CTLA4 :

Les premières AMM ont concerné le traitement du mélanome métastatique, en première ligne de traitement (2011 aux Etats-Unis, 2013 en Europe).

Les deux molécules principales sont l'*Ipilimumab*, un anticorps d'isotype IgG1, ainsi que le *Tremelimumab*, un anticorps d'isotype IgG2.

CTLA-4 est un récepteur transmembranaire exprimé de manière constitutive sur les Treg, et qui peut aussi être activé sur d'autres cellules T, surtout les CD4+. Il participe à l'immunosuppression en diminuant indirectement la signalisation via CD28 pendant la présentation de l'antigène. Ce récepteur se lie aux CD80 et CD86 avec une affinité nettement supérieure que le CD28(51), et il peut aussi retirer les CD80 et CD86 de la surface des CPAg (phénomène de transendocytose).

Le CTLA-4 augmente le seuil d'activation des cellules T.

Le mode d'action des anticorps anti-CTLA-4 passe par leur capacité à favoriser l'amorce des lymphocytes T naïfs directement dans les organes lymphoïdes. Ils favoriseraient aussi la déplétion des Treg par un mécanisme d'ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)(52).

Il a par ailleurs été montré que l'efficacité de ces anticorps passait essentiellement par la déplétion des cellules Treg(53).

B. Les anti PD(L)-1

Molécule	Cible	Date 1^{ère} AMM	Indication initiale
Nivolumab	IgG4 anti-PD1	Juin 2015	Mélanome avancé
Pembrolizumab	IgG4 anti-PD1	Septembre 2015	Mélanome avancé
Durvalumab	IgG1 anti-PDL1	Septembre 2018	Maintenance dans les CBNPC localement avancés

Le récepteur PD-1, homologue du CD28, est aussi exprimé à la surface des lymphocytes T. Il a deux ligands (PDL-1 et PDL-2), qui sont exprimés naturellement à la surface des cellules dendritiques, des macrophages et des monocytes. La cytokine principale activatrice de ces 2 ligands est l'interféron- γ (54).

Le PD-1 interfère dans la signalisation précoce entre le récepteur T (TCR) et le CD28. La phosphorylation du PD-1 lors de sa liaison avec son ligand (exprimé à la surface des cellules tumorales ou d'autres cellules immunitaires) va conduire quant à elle à la déphosphorylation de CD28, en résultant la diminution de la capacité proliférative et des fonctions effectrices du LT (dont la réduction de la production cytokinique type IL-2 ou encore TNF- α)(55).

Les anticorps bloquant la signalisation PD-1 ont donc comme but principal d'affecter la phase effectrice de la réponse immunitaire(56), en rétablissant les fonctions cytotoxiques du LT CD8+.

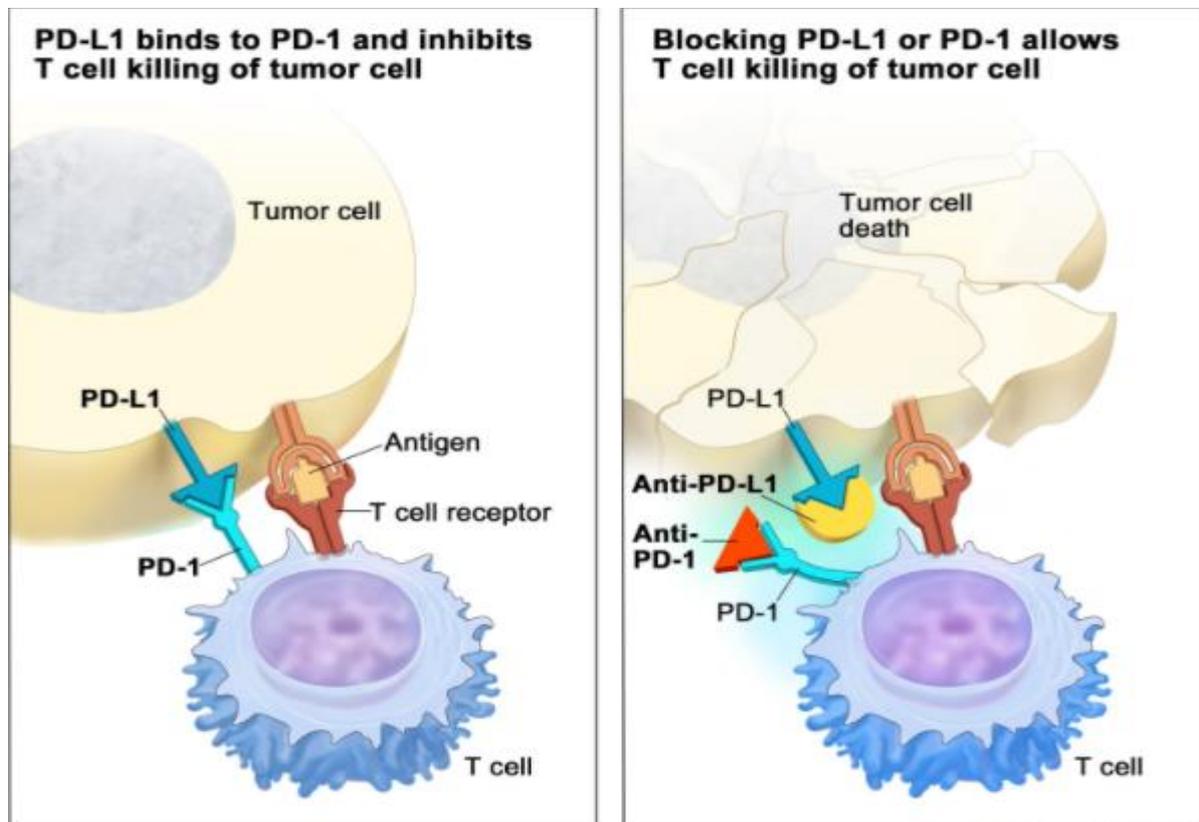


Figure 6 : mécanisme d'action des anticorps anti-PD(L)1

Une étude réalisée dans les mélanomes montrait que l'utilisation de ces anticorps ne modifie pas la densité des lymphocytes infiltrant la tumeur, mais en revanche que leur activité cytolytique s'améliorait(57).

C. Facteurs impactant l'immunothérapie

a. Impact du microbiote et de la corticothérapie

L'activité de ces anticorps peut dépendre d'autres facteurs : en effet, les bactéries commensales jouent un rôle dans leur efficacité.

Les anticorps anti CTLA-4 se sont ainsi révélés inefficaces chez les souris élevées en milieu stérile(58). Certaines bactéries promeuvent la polarisation Th1 et donc la réponse anti-tumorale.

Il a aussi été montré que les anticorps anti PD(L)-1 sont moins efficaces chez les patients traités par antibiothérapie(59).

De plus, par son effet immunosuppresseur, l'administration de corticoïdes dans les 30 jours précédant le début de l'immunothérapie est corrélée avec une survie globale inférieure(60).

b. Impact de l'état général

L'impact de l'état général est débattu concernant l'efficacité de l'immunothérapie entre les patients PS 0 et ceux PS 1-2. Deux méta-analyses évaluant respectivement 23 760(61) et 11 354 patients(62) ayant reçu un ICI ne retrouvaient pas de différence significative concernant la SG en comparant ces deux populations.

Néanmoins, en comparant les patients PS 0-1 versus PS 2, il a été montré(63) concernant les cancers pulmonaires traités par ICI, une survie nettement supérieure chez ces premiers avec une SG de 13,2 mois (IC95% [11 – 15,8]) versus 4 mois (IC95% [2,8 – 5,7]).

Cette survie diminuée chez les patients PS 2 a aussi été retrouvée dans l'essai CheckMate 171(64), sans toutefois de différence selon l'âge.

En revanche, la tolérance semble similaire quel que soit l'état général.

c. Place des biomarqueurs

Un des principaux est le PD-L1, en tant que marqueur permettant de prédire la réponse aux anti PD-(L)1. De nombreuses études concernant les mélanomes et le

cancer bronchique(65) (66) retrouvaient une amélioration de la SSP et de la SG dans les sous-groupes « PDL1+ » versus « PDL1-».

D'autres biomarqueurs tels que les LDH, le ratio neutrophiles/lymphocytes (et le dNLR) (67)(68) ainsi que le ratio plaquettes/lymphocytes peuvent être associés à une diminution de survie(63)(69) lorsque ceux-ci sont élevés lors de l'initiation d'une ICI.

Enfin, Cantini et al. ont mis en évidence qu'une albumine < 38g/L pouvait prédire une mauvaise réponse au Nivolumab, notamment dans le MPM(70).

d. Impact du microenvironnement

Plusieurs facteurs du microenvironnement (71) peuvent influencer la réponse aux ICI :

- Le type de lymphocyte infiltrant la tumeur. Comme décrit ci-dessus pour le mésothéliome, une densité supérieure de LT CD8+ a aussi été décrite comme associée à une efficacité supérieure de l'immunothérapie dans d'autres tumeurs(72)(73).
- La charge mutationnelle. Dans les CBNPC(74), une charge mutationnelle tumorale ≥ 6 est associée à un TRO et une SSP supérieurs, avec pour ce dernier un HR de 0,39 (IC95% [0,18 – 0,84]) en comparaison avec une charge < 6 (*figure 7*).

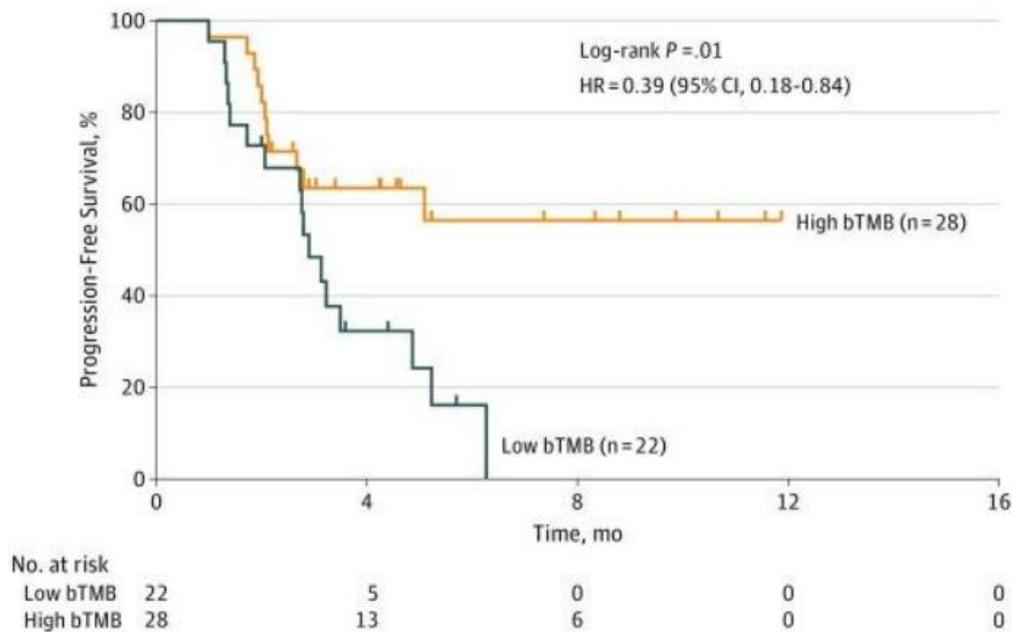


Figure 7 : Survie sans progression selon la charge mutationnelle, dans les CBNPC recevant un anti-PD(L)1.

L'accumulation d'un nombre important de ces mutations est le plus souvent associée à un accroissement à la surface de la cellule tumorale de nouveaux peptides immunogènes(75).

- La charge antigénique. Une charge antigénique supérieure ainsi qu'une hétérogénéité intra tumorale antigénique basse sont associées à des meilleures efficacités des ICI(76). Cette charge peut être majorée suite à l'administration de chimiothérapies cytotoxiques.

Le mésothéliome est quant à lui considéré comme une « tumeur froide » :

- Charge mutationnelle basse, avec moins de 2 mutations par mégabase(21) (77), avec donc potentiellement moins de néoantigènes capables d'induire une réponse immunitaire. Néanmoins, le MPM est caractérisé par des réarrangements chromosomiques fréquents qui augmentent également la production de néoantigènes(11).
- Stroma tumoral infiltré avec plus de macrophages que de cellules T CD8+(78).

Les macrophages M2 (CD163+CD68+) sont considérés comme pro-tumoraux au contraire des M1 (CD163-CD68+). Le ratio CD163/CD68 est corrélé à la survie globale(79).

Activité des lymphocytes infiltrant modérément voire sévèrement diminuée(80), probablement en lien avec un fort pourcentage de cellules T régulatrices (environ 20%).

- PDL1 positif retrouvé dans environ 40%, principalement dans les sous-types sarcomatoïdes. Une positivité supérieure à 50% n'est ainsi retrouvée que dans 10% des mésothéliomes. Celui-ci est associé à un pronostique péjoratif, même en analysant séparément les sous-groupes épithélioïdes versus non épithélioïdes (SG de 5 mois vs 14,5 mois pour les PDL1 négatifs) (81).

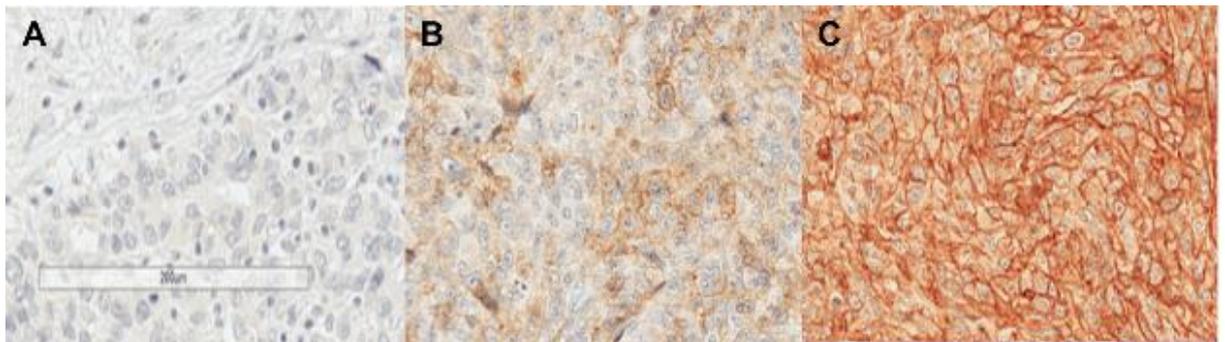


Figure 8 : Immunohistochimie pour le PDL1 (intensité croissante)

La plus grande expression de PDL1 est associée avec une infiltration immunitaire supérieure avec les lymphocytes T CD4 (principalement avec le marquage FOXP3+, les « Treg ») et CD8(82).

Il est à noter de même qu'une infiltration tumorale par des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes B CD20+ est associée à un meilleur pronostic, contrairement à l'infiltration T CD8+, en raison potentiellement d'un taux de nécrose supérieur et donc d'une moins bonne réponse à la chimiothérapie(83)(84).

D. Effets indésirables des ICI

Les récepteurs PD-1 et CTLA-4 prévenant l'auto-immunité et limitant l'action immunitaire, leur inhibition peut engendrer de nombreux effets indésirables.

Les études comparant les différents ICI et/ou leur combinaison(85)(66) retrouvaient des effets secondaires de tous grades dans 80 à 90% des cas. Ceux de grade III et IV sont supérieurs avec les antis CTLA-4 que les antis PD-1, en raison de l'impossibilité d'inactiver les LT auto-réactifs, et donc d'empêcher leur prolifération.

De plus, les effets indésirables de grade III et IV sont d'autant plus présents lors de l'association des ICI (30% dans l'étude CheckMate 743(86)).

Les effets indésirables observés dans la plupart des cas sont une asthénie, un prurit, des troubles du transit, une diminution de l'appétit ainsi que des nausées, potentiellement en lien avec une dysthyroïdie.

Des réactions sévères peuvent survenir, telles que des néphrites interstitielles(87), des pneumopathies inflammatoires (dans environ 3% des cas(88)), des colites aiguës graves ou des hépatites aiguës.

Il a aussi été rapporté des patients exacerbant des pathologies auto-immunitaires préexistantes, tel que le psoriasis(89), ou alors des patients en développant de nouvelles, comme le diabète de type I(90).

E. Les données cliniques sur les ICI dans le MPM

Face aux résultats décevants des chimiothérapies de deuxième ligne, et en raison des résultats prometteurs concernant notamment les cancers pulmonaires non à petites cellules récidivant après une première ligne(65), de nombreuses études(85)(91)(92) (93)(94)(95)(96)(97)(98) ont évalués les ICI après une 1^{ère} ligne (*tableau 1*).

Etude	Immunothérapie	SSPm (mois)	SGm (mois)	TRO	TCM	Suivi (mois)
MAPS 2 (n=125) 2019	Nivolumab (n=63)	4 [2,8 - 5,7]	11,9 [6,7 - 17,7]	11 (17%)	25 (40%)	20
NIVOMES (n=33) 2018	Nivolumab	2,6 [NA]	11,8 [NA]	8 (24%)	16 (47%)	27,5
MERIT (n=34) 2019	Nivolumab	6,1 [2,9 - 9,9]	17,3 [11,5 - NR]	10 (29%)	23 (68%)	17
PROMISE- Meso (n=144) 2021	Pembrolizumab	2,5 [2.1 - 4.2]	10.7 [NA]	15 (22%)	NA	11,8
DETERMINE (n=382) 2017	Tremelimumab	2,8 [2,8 – 2,8]	7,7 [6,8 – 7,9]	17 (4,5%)	106 (27,7)	NSP
JAVELIN (n=53)	Avelumab	4,1 [1,4 – 6,2]	10,9 [7,5 – 21]	5 (9,4%)	26 (49,1%)	NSP
KEYNOTE- 028 (n=25) 2017	Pembrolizumab	5,4 [3,4 – 7,5]	18 [9,4 – NR]	5 (20%)	18 (72%)	18,7
CALABRO et al. (n=29) 2013	Tremelimumab	6,2 [1,3 – 11,1]	10,7 [0 – 21,9]	2 (6,9%)	9 (31%)	27
KEYNOTE- 158 (n=118) 2021	Pembrolizumab	2,1 [2,1 – 3,9]	10 [7,6 – 13,4]	10 (8%)	54 (45%)	NSP

Tableau 1: Essais cliniques évaluant l'immunothérapie par ICI en monothérapie en tant que thérapeutique de « sauvetage »

L'immunothérapie en monothérapie dans le MPM est prescrite après une première ligne de traitement systémique sur avis de centres experts hors AMM depuis la publication de l'étude MAPS2(85). Néanmoins, l'efficacité de l'immunothérapie et des ICI dans cette indication peut être discordante (tableau). En effet, plus récemment, PROMISE-meso(93) a remis en cause cette prescription.

Cet essai de phase III compare le Pembrolizumab versus la Gemcitabine ou la Navelbine (choix du clinicien) chez les patients récidivant après une première ligne à base de sel de platine. Celui-ci n'a pas montré de différence concernant le critère de jugement principal qui était la survie sans progression. Pour le Pembrolizumab, elle était de 2.5 mois [IC95% 2.1-4.2] versus 3.4 [2.2-4.3] pour la chimiothérapie (Hazard Ratio = 1.06, avec un [IC95% 0.73-1.53; P = 0.76]).

Le résultat est néanmoins à pondérer devant un taux de réponses objectives dans étant significativement supérieur pour le Pembrolizumab [22% vs 6%, p=0,004] par rapport à la chimiothérapie. Aussi, la survie globale était identique entre les deux groupes, probablement expliqué par un cross-over autorisé entre les deux groupes à progression.

Par ailleurs, une étude de vie réelle rétrospective(99) réalisée sur 98 patients en Australie retrouvait quant à elle une SSP supérieure, de 4,8 mois [IC95% 3,6 – 6,2].

F. Objectifs de l'étude

Devant ces résultats disparates, notre étude a pour objectif d'obtenir des résultats concernant l'efficacité et la tolérance en vie réelle sur la population française concernant le Nivolumab dans le mésothéliome pleural malin et ainsi de juger de la pertinence de sa prescription après une première ligne de traitement systémique.

Les études de vie réelle ont des avantages en comparaison des essais classiques. La population sera moins sélectionnée et donc plus large et cliniquement plus hétérogène, limitant le biais de sélection. La population de cette étude rétrospective reflètera mieux la vraie-vie, notamment en terme de comorbidités. C'est ainsi qu'un document publié à l'ASCO (*figure 9*) en 2012 montrait en effet la disparité entre les populations de vie réelle et celles des essais cliniques.

Everyday patients tend to be older, less healthy, and more diverse than clinical trial patients.

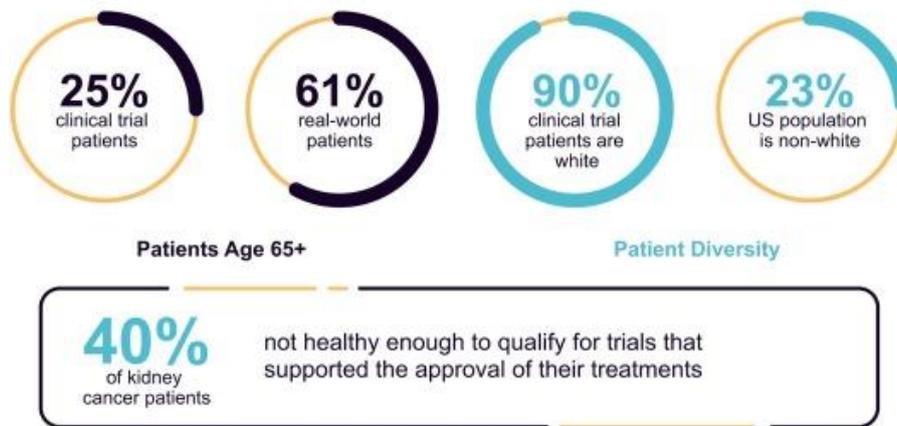


Figure 9 : différences concernant les patients de plus de 65 ans, l'origine ethnique et l'état général des patients traités pour un cancer du rein

L'évolution du profil des médicaments mis sur le marché renforce encore le besoin de données de vraie vie avec principalement les arrivées précoces de produits après des essais de phase II parfois contradictoires, et les autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Cela en résultera de mieux apprécier les effets indésirables et l'efficacité du traitement, notamment à long terme et chez les patients ne remplissant pas les critères d'éligibilité des études.

Matériels & Méthodologie :

1. Population :

Nous avons inclus de manière consécutive les patients pris en charge pour un mésothéliome prouvée anatomopathologiquement par MESOPATH, quel que soit le sous-type. Ils avaient tous reçu une première ligne de traitement systémique palliative après ou non une prise en charge curative initiale.

Nous avons repris rétrospectivement les données de 109 patients issus de 11 centres hospitaliers de France.

Pour être inclus, il fallait donc être âgé de plus de 18 ans, avoir un diagnostic de mésothéliome pleural malin prouvé histologiquement et avoir reçu au moins une injection de Nivolumab. Un patient ne pouvait pas être inclus, si il avait exprimé de son vivant qu'il ne souhaitait pas que ses données de santé soient utilisées. De même, les patients ayant un suivi de moins de 3 mois étaient exclus.

Le traitement étudié a été le Nivolumab, hors essai, soit à la dose de 3mg/kg soit une dose fixe de 240mg. Ce traitement était prescrit sur avis d'expert, chez des patients non accessibles à un essai clinique.

Une perfusion intraveineuse était réalisée toutes les 2 semaines (durée de perfusion de 60 minutes).

2. Critères recueillis :

Les caractéristiques clinico-biologique du patient et du cancer, dans un délai de 28 jours avant le début du Nivolumab, étaient récupérées. Faisaient parties de ces données : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le genre, l'exposition à l'amiante,

le statut tabagique, l'histologie, le performans status (PS), la prise de corticoïdes systémiques ou d'immunosuppresseur, les antécédents de chirurgie et de radiothérapie thoracique, les lignes de chimiothérapie antérieures, la réponse aux différentes lignes, le statut PD-L1 (négatif si $< 1\%$ et positif si $\geq 1\%$), le stade tumoral selon 8ème édition, le taux sanguin et pleural de LDH (U/L), le taux sanguin de neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles et leucocytes(G/L), hémoglobine (g/dL), l'albumine ($< 25\text{g/L}$, $25 < x < 35 \text{ g/L}$, $\geq 35 \text{ g/L}$).

Le derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) définit par la formule $\text{PNN}/(\text{leucocytes} - \text{PNN})$ a été séparé en deux catégories : $\text{dNLR} < 3$ et $\text{dNLR} \geq 3$.

Le statut mutationnel basé sur l'immunohistochimie a été récupéré lorsqu'il était fait concernant BAP1 et P16/CDKN2A.

3. Résultats recueillis :

La réponse au Nivolumab selon the standard modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) for mesothelioma v1.0 ; la toxicité selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (100) ; la survie globale (SG) à partir du début du Nivolumab jusqu'au décès toutes causes confondues ; la survie sans progression (SSP) à partir du début du Nivolumab jusqu'à la progression ou le décès de toutes causes. Les patients étaient censurés à la date de fin de l'étude s'ils étaient toujours en vie. La réponse au traitement était évaluée par l'oncopneumologue selon les critères RECIST modifiés pour le mésothéliome(101).

Le taux de réponse objective (TRO) a été défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle. Le taux de contrôle de la maladie (TCM) a

été défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète, partielle ou une stabilité de la maladie.

4. Type de statistiques et outils

Les différentes caractéristiques ont été décrites en nombre et pourcentages de la population pour les variables catégorielles, en médiane et intervalles interquartiles pour les variables continues. Les courbes de survie ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log-Rank (une correction de Bonferroni était appliquée lorsqu'il y avait plus de 2 groupes). Des modèles de risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour étudier l'association de chaque marqueur avec la SG et la SSP. Des variables ayant une association pronostique statistiquement significative ont ensuite été utilisées dans un modèle de régression de Cox multivariable pour déterminer leur effet indépendant. La régression logistique univariable et multivariable a été utilisée pour estimer l'OR (odds ratio) et l'intervalle de confiance à 95 % pour la relation entre le TRO et des facteurs cliniques et biologiques importants. Les associations entre les variables catégorielles ont été évaluées par le test exact de Fisher ou par le Chi² de Pearson. Une valeur de p de 0,05 ou moins a été choisie pour évaluer la signification statistique. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de R studio 4.6.0 (R Foundation for Statistical Computing)

5. Comité d'éthique :

Cette étude a été approuvée par l'Institutional Review Board de la Société de Pneumologie de Langue Française.

Résultats

1. Résultats principaux

Nous avons inclus 109 patients de Janvier 2019 à Janvier 2021 (*tableau*). L'âge médian des patients était de 69 ans (IIQ 64-74 ans). 74 (67,9%) étaient des hommes.

Concernant l'histologie, on retrouvait le sous-type épithélioïde chez 90 (82,6%) patients, sarcomatoïde chez 11 (10,1%) patients et biphasique chez 8 (7,3%) des patients.

A l'initiation du traitement, 91 (83,5%) patients avaient un PS de 0 ou 1.

Cinquante-trois patients (48,6%) ont débuté le Nivolumab en 3^e ligne ou ultérieure.

Le statut PDL-1 n'était pas connu chez 100 (92%) de nos patients.

Le détail des lignes précédentes et les autres caractéristiques des patients à l'initiation sont développées dans le *tableau 2*.

Caractéristiques	Résultats(n = 109)
Age médian [intervalle] (années)	69 (64-74)
Homme n(%)	74 (67.9%)
PS à l'initiation	
0-1	91 (83.5)
≥2	14 (12.8%)
NC	4 (3.7%)
Histologie	
Epithélioïde	90 (82.6%)
Sarcomatoïde	11 (10.1%)
Biphasique	8 (7.3%)
Statut BAP1	
Sauvage	82 (75.2%)
Perte	27 (24.8%)
Albumine	
25-35 g/L	25 (22.9%)
< 25 g/L	3 (2.8%)
> 35 g/L	47 (43.1%)
Valeur manquante	34 (31.2%)
Ratio dNLR	
< 3	33 (30.3%)
> 3	57 (52.3%)
NC	19 (17.4%)
Ligne de traitement du Nivolumab	
1ère ou 2e	56 (51.4%)
≥ 3e	53 (48.6%)
Traitement systémique préalable	
1L (n=108) : Sel de platine + Pem / Platine + Pem + Beva (%)	84.2% / 16.8%
2L (n=53) : Platine + Pem / Pem / Other	43.4% / 30.2% / 26.4%

Tableau 2 : caractéristiques initiales des patients

Le suivi médian était de 21,1 [11,6 – 36,5] mois. 66,1% ont présenté des effets indésirables (*tableau 3*) attribués à l'immunothérapie, de tout grade.

Avec 2 patients présentant une réponse complète et 15 une réponse partielle, le taux de réponse objective (TRO) était de 15,6% (17 patients parmi les 109). Le taux de contrôle de la maladie (TCM) était de 46,8% (51 parmi les 109), 34 patients présentant une stabilité de la maladie.

Caractéristiques	Résultats (total = N)
Meilleure réponse à la chimiothérapie préalable	
RP	30 (27.5%)
MS	50 (45.9%)
PM	28 (25.7%)
NC	1 (0.9%)
Meilleure réponse au Nivolumab	
RC	2 (1.8%)
RP	15 (13.8%)
MS	34 (31.2%)
PM	58 (53.2%)
Evènements indésirables	
Oui	72 (66.1%)
Non	37 (33.9%)

Tableau 3: Réponse à l'immunothérapie et au traitement préalable

La SSP médiane (SSPm) était de 3,8 mois (IC 95% 3,2 – 5,9), et la SG médiane (SGm) de 12,8 mois (IC 95% 9,2 – 16,4) (figure 10).

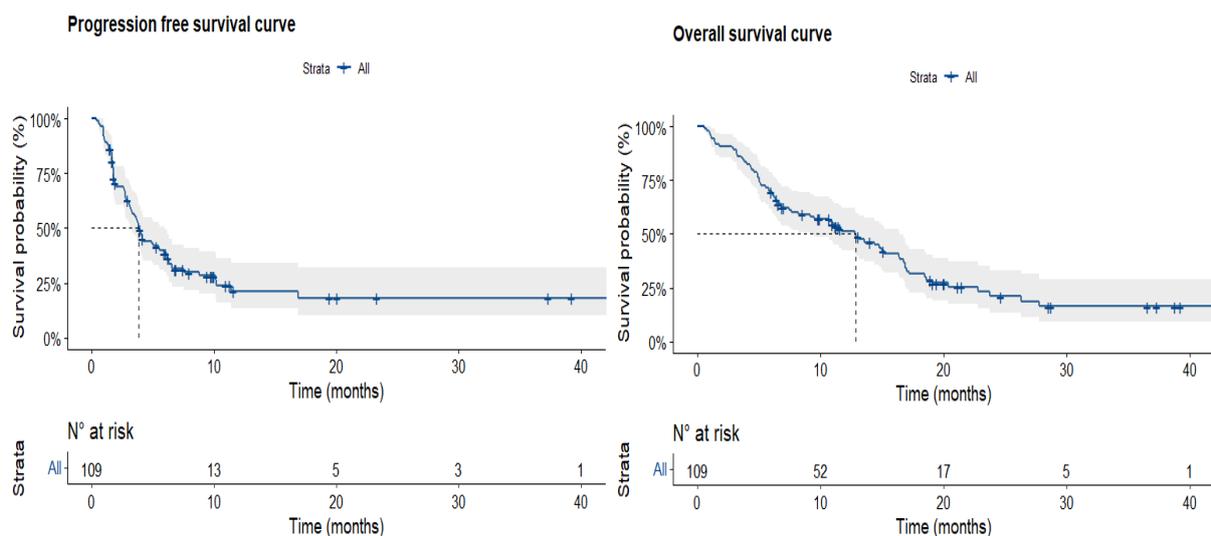


Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients traités par Nivolumab dans le mésothéliome. A gauche : survie sans progression, à droite : survie globale.

2. Facteurs cliniques importants prédictifs de la réponse

Les analyses de régression du risque logistique en univarié (tableau 4) révèlent que les patients avec des MPM de sous-type histologique sarcomatoïde présentaient des taux de réponses objectives supérieurs en comparaison avec les sous-types épithélioïdes (OR = 4,1 ; IC 95% [0,95 – 16,1] p=0,045).

Analyse univariée				Analyse univariée			
Variables		IC95% OR	p-value	Variables		IC95% OR	p-value
Genre	Homme	Ref	0.62	Genre	Homme	Ref	0.61
	Femme	1.32 (0.42-3.86)			Femme	1.24 (0.54-2,87)	
Histologie	Epithélioïde	Ref	0.045	Histologie	Epithélioïde	Ref	0,09
	Sarcomatoïde	4.1 (0.95-16.1)			Sarcomatoïde	3,33 (0,9-16,0)	
	Biphasique	2.39 (0.32-12.0)			Biphasique	0,75 (0,15-3,24)	
Albumine	25-35 g/L	Ref	> 0.9	Albumine	> 35 g/L	Ref	0,3
	< 25 g/L	0.00			< 25 g/L	0,59 (0,21-1,56)	
	> 35 g/L	1.28 (0.32-6.41)			25-35 g/L	0,44 (0,02-4,9)	
dNLR	< 3	Ref	0.71	dNLR	< 3	Ref	0.80
	> 3	1.27 (0.37-5.06)			> 3	0,90 (0,39-2,06)	
Statut BAP1	WT	Ref	0.9	Statut BAP1	WT	Ref	0.47
	M	0.92 (0.24-2.91)			M	0,72 (0,29-1,73)	
Apparition d'El sous Nivolumab	Non	Ref	0.5	Apparition d'El sous Nivolumab	Non	Ref	0.002
	Oui	1.45 (0.48-4.15)			Oui	3,69 (1,62-8,77)	
Ligne de prescription	1 ou 2	Ref	0.89	Ligne de prescription	1 ou 2	Ref	0.28
	3 ou supérieure	0.93 (0.32-2.63)			≥ 3	0,66 (0,31-1,40)	
Meilleure réponse à la ligne précédente	Stabilité	Ref	0.2	Meilleure réponse à la ligne précédente	Maladie Stable	Ref	0.12
	Réponse partielle	2.23 (0.67-7.69)			Réponse partielle	2,07 (0,83-5,31)	
	Progression	0.88 (0.17-3.65)			Progression	0,89 (0,34-2,29)	
Age	< 70 ans	Ref	0.5	Age	< 70 ans	Ref	0.61
	≥ 70 ans	0.7 (0.24-1.98)			≥ 70 ans	0,82 (0,38-1,76)	

Tableau 4 : Analyses en univarié des taux de réponse objective (TRO) (colonne de gauche) et des taux de contrôle de la maladie (TCM) (colonne de droite)

L'apparition d'évènements indésirables sous Nivolumab était associée avec un meilleur taux de contrôle de la maladie avec un OR à 3,69 (IC95% [1,62 – 8,77]) p=0,002).

Inversement, les taux de réponse objective et les taux de contrôle de la maladie ne présentaient pas de différence significative selon les autres critères étudiés, dont l'âge, le taux d'albumine, le ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR), la réponse à la chimiothérapie antérieure ainsi que le statut BAP1. Ce dernier n'est pas non plus prédictif de la survie globale (p=0,19) et de la survie sans progression (p=0,6).

En revanche, l'âge ($p=0,00015$ entre les patients <70 ans versus ceux ≥ 70 ans) et la réponse au traitement antérieur (*figure 11*) sont significatifs pour la survie globale.

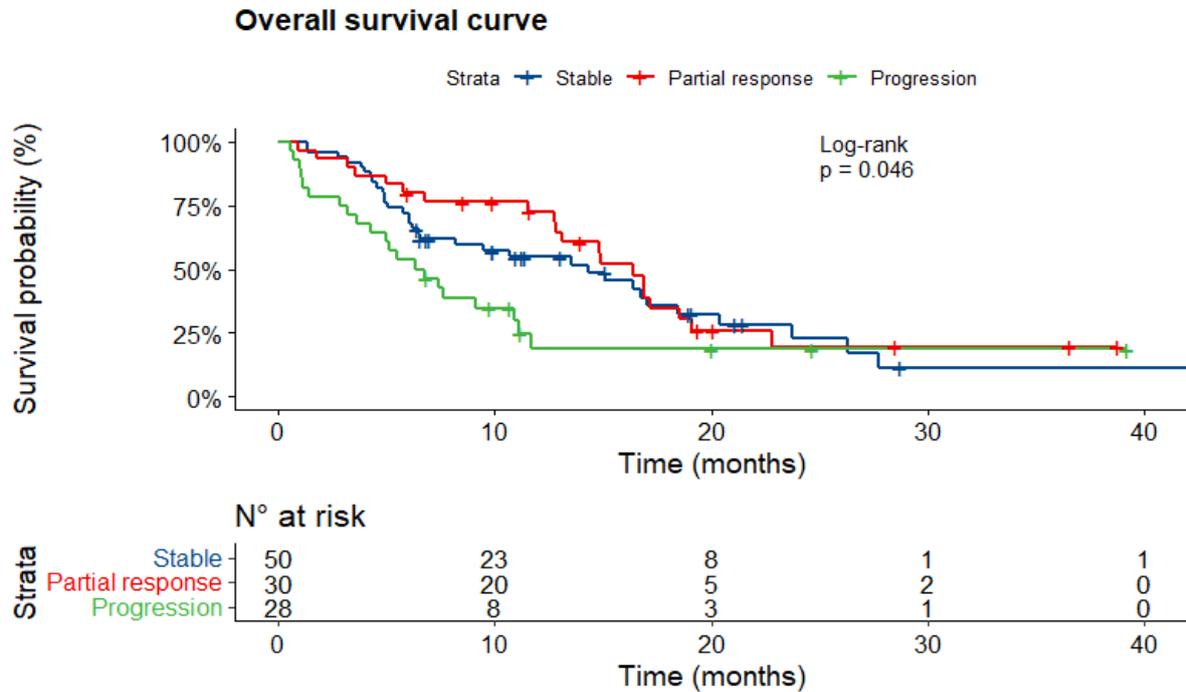


Figure 11 : Survie globale selon la réponse à la chimiothérapie précédente

Le taux d'albumine était, en univarié, lié à une meilleure survie sans progression ($p=0,049$) et globale ($p=0,0024$) en comparant ceux avec un taux de 25 à 35g/L versus < 25 g (*figure 12*), sous réserve d'un faible nombre de patients dans cette dernière catégorie (3).

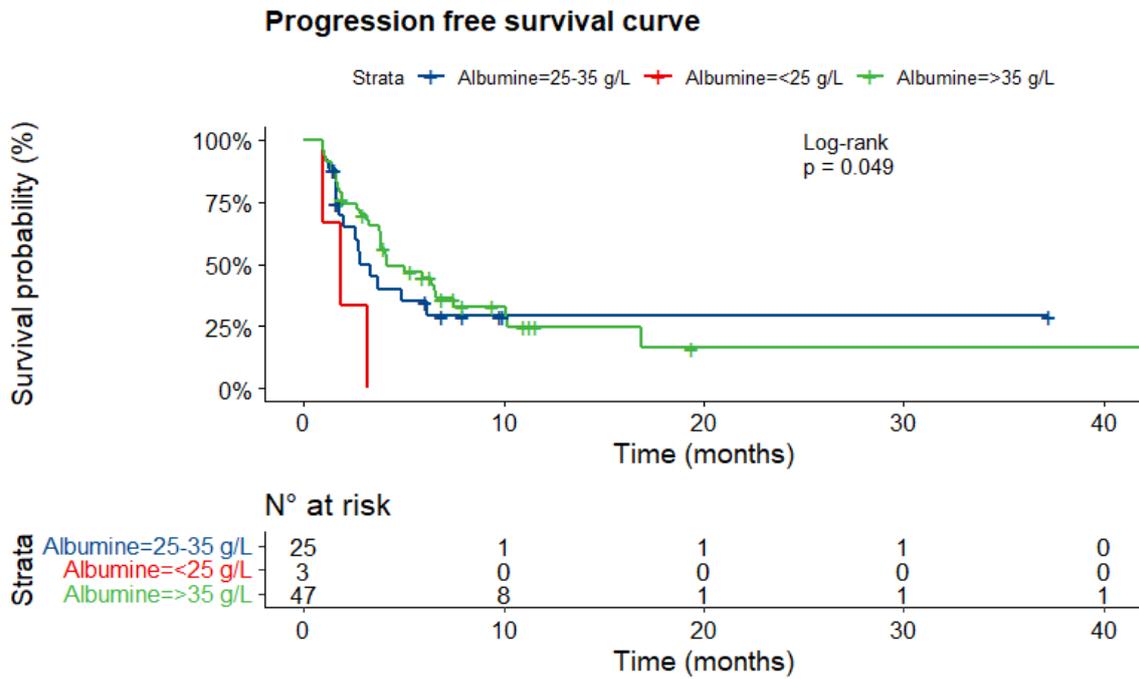


Figure 12 : survie sans progression selon le taux d'albumine

D'autre part, en analyses multivariées du modèle de Cox (*tableau 5*), la réponse tomодensitométrique à l'immunothérapie est associée à une SSP et une SG significativement supérieure (respectivement, HR 0,03 ; IC95% [0,01 – 0,015] et HR 0,16 ; IC95% [0,04 – 0,61]) en comparaison avec une progression de la maladie sous ce traitement. Cette association est aussi retrouvée concernant les patients présentant une stabilité de leur MPM, avec un HR à 0,06 (IC95% [0,02 – 0,19]) pour la SSP et un HR à 0,31 (IC95% [0,14 – 0,69]) pour la SG (*figure 13*).

Variable	N	Hazard ratio	p
Histologie			
Epithelioid	42	Reference	
Biphasic	6	2.22 (0.73, 6.72)	0.16
Sarcomatoid	5	0.72 (0.20, 2.58)	0.61
LIPI			
Intermediate	25	Reference	
Good	14	2.35 (0.94, 5.90)	0.07
Poor	14	1.87 (0.74, 4.70)	0.18
Age_factor2			
<70	30	Reference	
70 et plus	23	2.15 (0.97, 4.77)	0.06
Albumine			
>35 g/L	33	Reference	
25-35 g/L	18	1.20 (0.50, 2.88)	0.68
<25 g/L	2	4.32 (0.76, 24.65)	0.10
bestrep_IO			
Progression	27	Reference	
Stable	18	0.06 (0.02, 0.19)	<0.001
Complete response	0		
Partial response	8	0.03 (0.01, 0.15)	<0.001

Tableau 5 : Analyse en multivarié dans la survie sans progression (SSP)

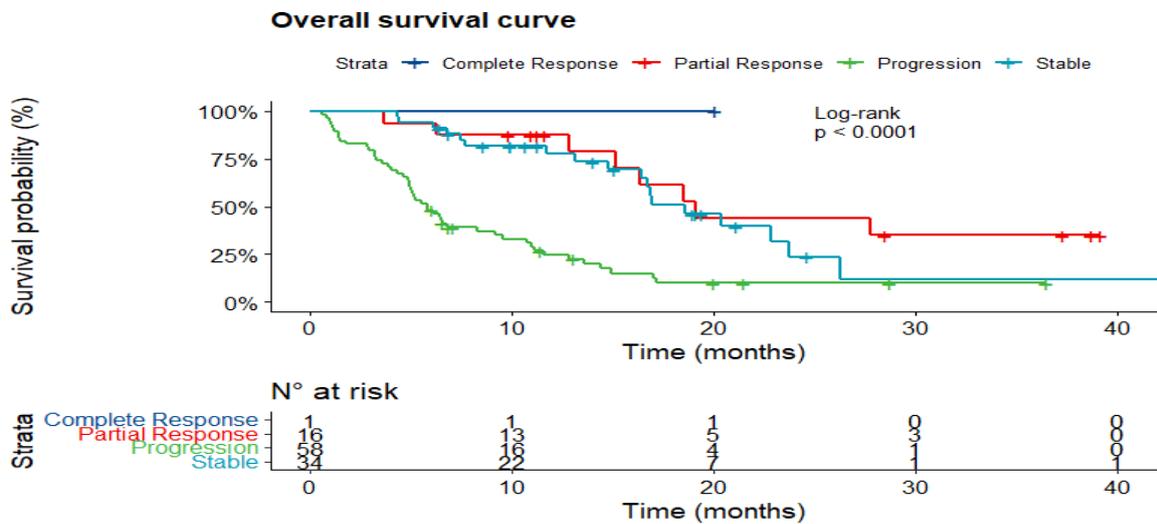


Figure 13 : survie globale selon la réponse au Nivolumab

Discussion

1. Résultats généraux

Nos résultats montrent que le Nivolumab en monothérapie est une option pertinente chez les patients avec un MPM progressant après au minimum une ligne de traitement systémique sur la base de nos données en vraie vie de réponse clinique objective (avec un TRO de 15,6% et un TCM de 46,8%), ainsi que des bénéfices en survie avec une survie globale médiane de 12,9 mois.

La survie globale prolongée observée chez les patients avec une stabilité ou une réponse objective de la maladie sous Nivolumab suggère un bénéfice clinique selon la réponse au traitement. La réponse à la chimiothérapie préalable des patients pourrait être prédictive de leur réponse à l'immunothérapie, tout comme leur taux d'albuminémie.

L'apparition d'effets indésirables semblait être liée à un taux plus élevé de contrôle de la maladie (OR = 3,69). Cette tendance a aussi été retrouvée dans plusieurs études (102) (103), avec des TRO et des TCM supérieurs lors de l'apparition d'EI, principalement avec les anti-PD(L)1, lors d'EI endocriniens et dermatologiques de grade peu élevé. Shankar et al. (104) ont ainsi montré que l'apparition d'EI était liée à une SG supérieure, (HR ajustés sur la durée d'ICI : 0,57 ; IC95% [0,38 – 0,85]; P = 0,005) en comparant patients avec EI multisystémiques liés à l'immunothérapie versus les patients sans ces EI. Cette connexion pourrait être due à une similitude des antigènes ciblés par la tumeur et l'organe impacté.

2. Comparaison avec la littérature

Plusieurs autres principales études de vie réelle se sont intéressées à la pertinence de prescription d'une immunothérapie par anti-PD1 en vie réelle. Nous développons ci-dessous (*tableau 6*) les études avec les populations les plus importantes (105) (99) (70), notamment en Australie.

Etude	Mesoimmune	Metaxas et al.	Ahmadzada et al.	Cantini et al.
Population	Française	Australienne et Suisse	Australienne	Hollandaise
Molécule	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Nombre de patients	109	93 48 Suisses 45 Australiens	98	107
Age médian (années)	69	68	70	69
Suivi médian (mois)	22,1	9	21,3	10,1
Sous-type épithélioïde	82,6%	73%	76%	73%
PS ≥ 2	13%	29%	22%	15%
Prescription ≥ 3 ^e ligne	48,6%	44%	21%	9%
SSPm (mois)	3,8 [3,2 – 5,9]	3,1 [2,6 – 4]	4,8 [3,6 – 6,2]	2,3 [1,6 – 2,9]
SGm (mois)	12,9 [9,2 – 16,4]	7,2 [4,9 – 10]	9,5 [6,6 – 13,7]	6,7 [6,2 – 10]
TRO	15,6%	18%	18%	10%
TCM	46,8%	48%	56%	37%
Toxicité Grade ≥3	NR	7,5%	9%	NR

Tableau 6 : résumé des caractéristiques et des résultats principaux

Ces résultats présentés dans le tableau développent les caractéristiques principales des études ayant étudié en vie réelle les anti-PD1 chez les patients porteurs d'un MPM. Seuls quatre patients (soit 4% de leur population) dans les cohortes de Metaxas et al. et de Ahmadzada et al. ont reçu l'ICI en 1^{ère} ligne.

Un pourcentage significatif de patients a bénéficié de cette immunothérapie malgré un état général modéré (PS \geq 2) ou malgré plusieurs précédentes lignes de traitements. Ceci peut expliquer la survie globale médiane plus courte chez ces patients comparée à la littérature(92)(96)(91), chez des patients plus sélectionnés, et en regard de notre étude où les patients présentant un PS \geq 2 sont peu présents.

Ces caractéristiques de population sont aussi retrouvés dans l'étude de vie réelle japonaise(106), avec entre autres 21% des patients de PS \geq 2, et 34% ayant la prescription d'anticorps anti-PD-1 à partir d'une 3^e ligne.

3. Facteurs de réponse à l'immunothérapie dans le MPM

Plusieurs facteurs sont prédictifs de la réponse à l'immunothérapie dans le mésothéliome pleural malin.

A. Age et état général

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de l'état général sur la survie et/ou sur la réponse de la maladie dans notre étude. La prescription de l'immunothérapie en 2^e ligne ainsi qu'un état général meilleur sont souvent associés à des résultats supérieurs.

Cette courbe (*figure 14*) de Kaplan-Meier tirée de l'étude de Metaxas et al. (105) montre en effet la différence sur la survie globale selon l'état général et la ligne thérapeutique où est utilisée l'immunothérapie.

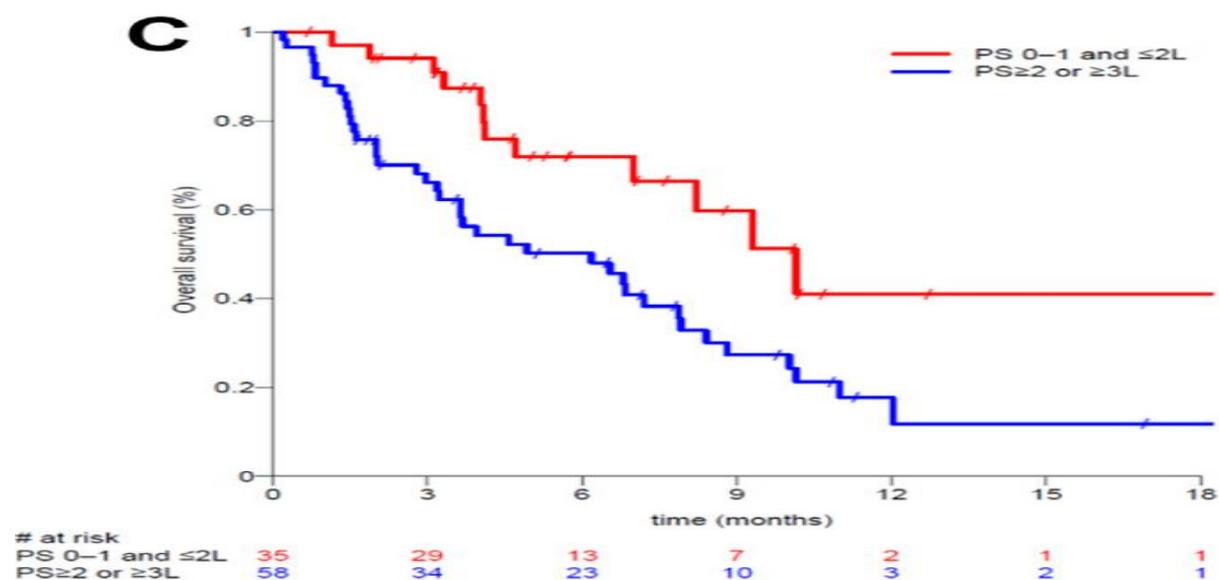


Figure 14 : SG(%) selon le PS et la ligne de traitement (PS 0-1 et ligne ≤ 2^e versus PS ≥ 2 et ligne ≥ 3^e)

Cette association était également retrouvée dans l'étude d'Ahmadzada et al. (99) en univarié, avec une survie globale médiane de 18 mois versus 8 mois ($p=0,01$) chez les patients PS ≥ 1. En revanche, nous avons pu montrer l'impact de l'âge comme facteur prédictif de la réponse à l'immunothérapie (figure 15).

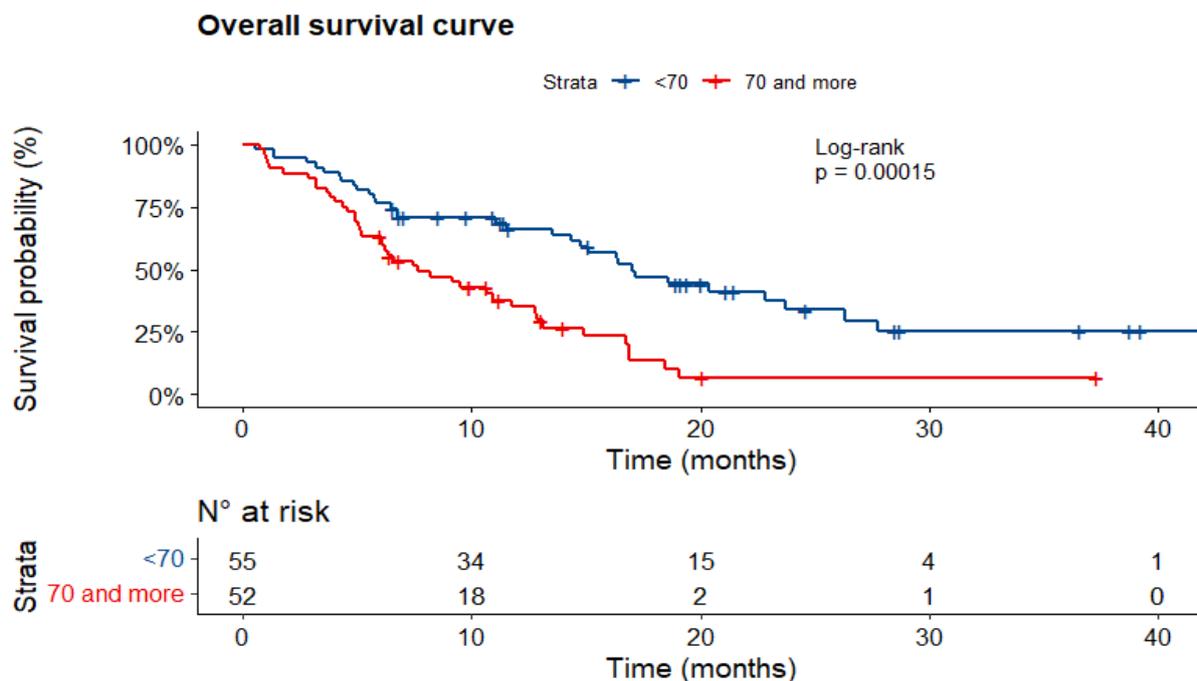


Figure 15 : Survie globale selon l'âge : < 70 ans et ≥ 70 ans.

L'âge comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie a aussi été observée dans plusieurs autres indications d'immunothérapie, notamment en association dans les cancers pulmonaires (107). Toutefois, ce facteur prédictif reste contradictoire avec plusieurs études(61)(108) indiquant l'absence de différence d'efficacité selon les catégories d'âge.

B. Le sous-type histologique

Le sous-type histologique semble aussi avoir un impact majeur concernant la réponse à l'immunothérapie dans le MPM.

Comme décrit précédemment (8) le sous-type sarcomatoïde est associé à un pronostic péjoratif. Néanmoins, ce dernier présente une réponse plus importante à l'immunothérapie, vraisemblablement en lien avec une expression PDL-1 et une infiltration par les LT cytotoxiques souvent plus élevées que dans les autres sous-types histologiques (10)(82).

Il a été retrouvé dans notre étude un taux de réponse objective supérieur dans les sous-types sarcomatoïdes en comparaison avec les MPM épithélioïdes (OR = 4,1)

Cette tendance a été retrouvée dans plusieurs autres études, par exemple :

- L'étude en sous-groupe de l'essai Determine (94) retrouvait une tendance, non significative, de l'amélioration de la survie globale du Tremelimumab versus placebo dans les MPM sarcomatoïdes (*figure 16*).

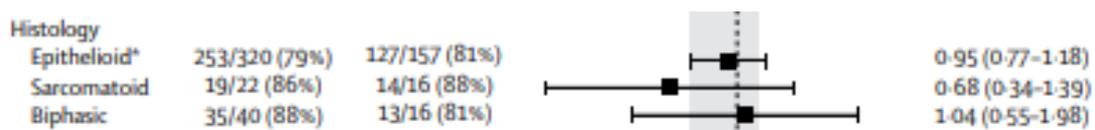


Figure 16 : pourcentage du nombre d'évènements Tremelimumab et placebo (à gauche) et HR avec IC à 95% sur la SG selon le sous-type histologique (à droite)

- De même, dans l'étude Checkmate 743 (86), qui comparait cette fois-ci en première ligne de traitement du MPM une association d'immunothérapie (Nivolumab et Ipilimumab) versus une chimiothérapie par sels de platine et Pemetrexed, la survie globale était significativement supérieure dans le bras immunothérapie versus chimiothérapie, dans les sous-types non épithélioïdes (principalement sarcomatoïdes et biphasiques).

La survie globale de ces sous-types tend même à rejoindre celle du sous-type épithélioïde.

Bras		Non-Epithélioïde	Epithélioïde
Ipilimumab-Nivolumab	SG (mois)	18.1	18.7
	IC 95%	[12,2 – 22,8]	[16,9 – 22]
Chimiothérapie	SG (mois)	8.8	16.5
	IC 95%	[7,4 – 10,2]	[14,9 – 20,5]
HR (IC 95%)		0.47 [0.35-0.63]	0.93 [0.68-1.28]

Aussi, dans l'étude japonaise de Mikami et al. (106), une tendance se dessine avec une description de TRO de 62,5% et un TCM de 87,5% dans les sous-types sarcomatoïdes (sous réserve d'une population de 8 patients), versus respectivement 15% et 62% dans les épithélioïdes.

C. Le PDL1

Le principal biomarqueur utilisé pour prédire de l'efficacité des anticorps anti-PD(L)1, notamment dans les cancers de vessie ou encore ORL, est le pourcentage d'expression de PDL1 à la surface des cellules tumorales (109).

En l'absence de systématisation de prescription de l'immunothérapie dans le MPM en France et en l'absence d'impact pronostique et/ou thérapeutique franc, celui-ci n'est pas réalisé en routine lors des analyses anatomopathologiques, à la différence des CBNPC où il est systématique.

En effet, dans notre étude, le taux de PDL1 n'était disponible que dans 8% des cas.

De plus, dans les études présentées ci-dessus (105)(99) , celui-ci n'était pas retrouvé dans respectivement 29% et 22% des MPM à l'instar de l'étude de Mikami et al. (106) (PDL1 non retrouvé dans 70% des cas), contrairement à plusieurs essais étudiant les anti PD(L)1 dans le mésothéliome, dont Checkmate 743 où le statut du marqueur était connu dans environ 97% des cas.

En revanche, son implication dans les mésothéliomes reste débattue et incertaine car il est initialement associé à un pronostic péjoratif lorsqu'il est plus élevé(81), mais il semble tout de même associé avec une meilleure réponse à l'immunothérapie.

Dans l'étude JAVELIN (95) impliquant des patients traités par Avelumab (anticorps PD-L1), ceux-ci avaient des SG, SSP et TRO plus élevés ou prolongés chez les patients avec un score PD-L1 ≥ 5 %. Dans la cohorte rétrospective de Metaxas et al. (105), l'expression était significativement associée à la réponse dans les MPM, avec des TRO de 11 %, 42 % et 44 % pour respectivement des PD-L1 d'expression < 5 %, de 5 % à 49 % et ≥ 50 %.

Toutefois, dans l'étude Checkmate 743(86), il n'y avait pas de différence de SGm concernant le bras immunothérapie (Nivolumab + Ipilimumab) entre les patients avec

un taux de PDL1 $\geq 1\%$ et ceux $< 1\%$ (18,0 mois [IC95% 16,8 – 21,5] ; (17,3 mois [IC95% 10,1–24,3]) contrairement au bras chimiothérapie où le PDL1 $\geq 1\%$ était associé à une diminution de la SGm (13,3 mois [11,6 – 15,4] versus 16,5 mois [13,4 – 20,5]). Ceci peut être expliqué par qu'une expression tumorale forte de PDL1 qui est associée à un pronostic défavorable, mais que ce dernier fait est nivelé par l'apport de l'immunothérapie.

4. Forces et faiblesses de l'étude

La taille importante de notre population est une des principales forces de l'étude, celle-ci étant une des plus grandes étudiant le Nivolumab voire l'immunothérapie par ICI en monothérapie dans les MPM. De plus, l'analyse en vie réelle et le caractère multicentrique renforce la validité externe de cet essai.

En revanche, l'absence de groupe comparateur ne permet pas de conclusions définitives quant aux bénéfices en survie. L'absence de randomisation inhérente aux études observationnelles entraîne un défaut de validité interne.

En outre, le recueil de données rétrospectives engendre beaucoup de données manquantes pouvant compliquer l'obtention de résultats significatifs. Cela explique aussi que les effets indésirables soient ici non reportés de manière spécifique en raison de la très probable sous-évaluation attendue de ceux-ci.

L'absence de relecture radiologique centralisée et de standardisation de la fréquence de ces relectures peut influencer les TRO ou encore les SSP, en revanche sans impact sur la survie globale.

Enfin, la survie globale supérieure aux autres essais de vie réelle dans cette indication peut être expliquée par un taux de MPM de sous-type épithélioïde élevé

(82%), et aussi du fait que l'état général de nos patients ait probablement été surestimé.

5. Les pistes à venir

A. Concernant le Nivolumab en 2^e ligne

Notre étude a donc plusieurs faiblesses dans l'évaluation de l'intérêt de prescription du Nivolumab dans le mésothéliome, après une ou plusieurs lignes de traitement systémique.

L'étude CONFIRM (110) est le 1^{er} essai de phase III contrôlée contre placebo étudiant une molécule ciblant le PD-1 dans le mésothéliome malin récidivant et semble être aussi le 1^{er} à montrer une amélioration de la SG suivant le doublet standard de première ligne par Pemetrexed et Cisplatine ou Carboplatine.

En effet, cet essai impliquant 24 centres en Grande Bretagne a randomisé 332 patients présentant un mésothéliome (incluant les péritonéaux) récidivant après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie entre Nivolumab et placebo (2 :1).

Il était donc montré une amélioration de la SG (bien qu'immatrice) avec une SGm de 9,2 vs 6,6 mois dans le bras placebo (HR 0,72 ; [IC95% 0,55 – 0,94]; P=0.02).

Concernant la survie sans progression, celle-ci était aussi meilleure dans le bras Nivolumab : 3,0 vs 1,8 mois (HR 0,62; [IC95% 0,49–0,78]; p<0.001).

De manière plus surprenante, les sous-types non épithélioïdes ne semblaient pas bénéficier du traitement (SG de 5,9 mois versus 6,7 mois dans le bras placebo) ainsi que les patients avec un PD-L1 \geq 1% (SG de 8,0 versus 8,7 mois dans le bras placebo).

Concernant la toxicité, les événements indésirables de grade 3-4 liés au traitement étaient reportés dans 19% sous Nivolumab and dans 6,3% avec le placebo. L'arrêt du traitement lié à la toxicité a eu lieu dans 13,1% sous immunothérapie versus 2,7% dans le bras placebo.

Les résultats restaient donc toutefois immatures lors de leur présentation à l'ASCO en 2021 et le suivi devait se poursuivre jusque juillet 2021.

D'autres pistes d'utilisation de l'immunothérapie dans le mésothéliome sont étudiées.

B. Association de l'immunothérapie

1) Anti VEGF et chimiothérapie

Un essai étudiait en 2^e ligne l'association de la Gemcitabine avec le Ramucirumab (anti-VEGF) (111).

Il s'agit donc d'une étude de phase 2 ayant inclus 161 patients dont les résultats définitifs ont récemment été publiés. Elle compare, après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platines, la Gemcitabine (bras A) seule versus son association avec le Ramucirumab (bras B). Il était montré que la SG était significativement plus longue dans le bras B avec une médiane de 13,8 mois (IC70% [12,7 – 14,4]) versus 7,5 mois dans le bras A (IC70% [6,9 – 8,9]), HR 0,71 (p = 0.057). La question quant à savoir si ce traitement doit être utilisé chez les patients ayant précédemment reçu du Bevacizumab ou des ICIs reste actuellement sans réponse.

2) Avec une autre immunothérapie

Plusieurs études (*tableau 7*) ont essayé l'association d'immunothérapie (par ICI)

Etude	Association	SSPm (mois)	SGm (mois)	TRO	TCM	Suivi (mois)
MAPS 2(85) (n=125) 2019	Nivolumab + Ipilimumab (n=62)	5,6 [3,1 - 8,3]	15,9 [10,7 - NR]	19 (30%)	32 (52%)	20
INITIATE(112) (n=36) 2019	Nivolumab + Ipilimumab	6,2 [4,1 - NR]	NR [12,7 - NR]	13 (29%)	23 (68%)	NR
NIBIT-MESO(113) (n = 40) 2018	Tremelimumab + Durvalumab	5,7 [1,7 – 9,7]	16,6 [13,1 – 20,1]	11 (28%)	26 (65%)	19

dans le cadre des MPM récidivant.

Tableau 7 : Etudes évaluant les combinaisons d'immunothérapie en seconde ligne et ultérieures

Les trois essais détaillés ci-dessus sont des essais de phase II ouverts non contrôlés dont les résultats en termes de réponse semblent évoquer une amélioration en comparaison avec la monothérapie.

Concernant l'expression de PDL1, celle-ci est corrélée à une meilleure réponse dans les études MAPS 2 et INITIATE, contrairement à NIBIT-MESO. Par exemple, les résultats d'INITIATE retrouvaient une SSP et une SG supérieures avec respectivement un HR à 0,39 [IC95% (0,17 – 0,94)] et un HR à 0,16 [IC95% (0,04 - 0,73)] entre expression et absence d'expression de PDL1.

Les effets indésirables peuvent en revanche être supérieurs. Dans MAPS 2, il était déclaré 26% d'évènements de grade III ou IV dans le bras d'association d'ICI versus 15% dans le bras Nivolumab seul. NIBIT-MESO et INITIATE retrouvaient quant à eux respectivement 18% et 38% d'EI de grade III ou IV.

3) ICI en 1^{ère} ligne

Tout comme dans les cancers broncho-pulmonaires (114)(115), l'immunothérapie dans les mésothéliomes tend à être une option de première ligne dans les MPM non résécables, en association avec une chimiothérapie ou une autre immunothérapie.

Etude	Association	SSPm (mois)	SGm (mois)	TRO	TCM	Suivi (mois)
CheckMate 743(86) (n=605) 2021	Nivolumab + Ipilimumab versus Cisplatine ou Carboplatine + Pemetrexed	6,8 [5,6 – 7,4] Versus 7,2 [6,9 – 8,0]	18,1 [16,8 – 21,4] versus 14,1 [12,4 – 16,2]	120 (40%) Versus 129 (43%)	232 (77%) Versus 257 (85%)	30
PrE0505*(116) (n=55) 2020	Durvalumab + Cisplatine + Pemetrexed	NSP	21,1	NSP	NSP	20
DREAM(117) (n=54) 2020	Durvalumab + Cisplatine + Pemetrexed	7 [5,7 – 9,7]	18,4 [13,1 – 24,8]	26 (48%)	48 (89%)	28

Tableau 8 : essais évaluant les associations incluant l'immunothérapie, en 1^{ère} ligne des mésothéliomes non résécables

Le principal essai est CheckMate 743, comparant l'association du Nivolumab et de l'Ipilimumab versus le standard actuel de chimiothérapie. Les résultats principaux montraient que la survie globale était supérieure dans le bras immunothérapie (HR 0,75 IC 95% [0·62–0·91]) sans différence sur la SSP.

Comme détaillé ci-dessus, cette association d'immunothérapie semble bénéficier principalement aux sous-types non épithélioïdes. Mais l'association Nivolumab + Ipilimumab a été validée par la FDA et l'EMA dans tous les MPM quel que soit le

sous type histologique. Ce bénéfice de l'immunothérapie semble aussi supérieur chez les patients ayant un PDL1 positif (HR 0,69 ; IC 95% [0,55 – 0,87]).

Par ailleurs, la fréquence des EI de grade III ou IV liés au traitement menant à l'arrêt du traitement étaient supérieures lors de l'association d'immunothérapie.

Les essais PrE0505 et DREAM sont eux des essais de phase II, multicentriques et non comparatifs évaluant l'association du Durvalumab avec Cisplatine et Pemetrexed. Les résultats du premier sont actuellement en attente et ceux du second semblent prometteurs. Le PDL1 n'est pas lié à la réponse au traitement sous réserve d'un manque de données.

Le tableau ci-dessous développe les essais des phase III évaluant les associations de chimiothérapie et d'immunothérapie en 1^{ère} ligne, dans les MPM non résécables.

Essai	Association étudiée	Comparateur	Population
PrE0506/DREAM3R(118)	Cisplatine Pemetrexed Durvalumab	Cisplatine Pemetrexed	USA et Australie
IND227/IFCT1901(119)	Sel de platine Pemetrexed Pembrolizumab	Sel de platine Pemetrexed	France
ETOP(120)	Carboplatine Pemetrexed Bevacizumab Atezolizumab	Carboplatine Pemetrexed Bevacizumab	Suisse

C. Les autres formes d'immunothérapie développées :

1) Thérapie cellulaire de type vaccination (121)

Une seule molécule est aujourd'hui commercialisée : le **Sipuleucel-T**, contre le cancer de la prostate. Pour cette approche, il est nécessaire de prélever des cellules dendritiques du patient, obtenues par leucaphérèse. *In vitro*, elles sont mises en présence d'un antigène tumoral retrouvé dans 95% des cancers de la prostate (la

phosphatase acide prostatique). Réinjectées dans l'organisme du patient, elles présentent cet antigène aux lymphocytes T pour déclencher une réponse cytotoxique contre les cellules cancéreuses.

Concernant le mésothéliome, des pistes sont étudiées :

→ L'activation du CD40 en association avec une chimiothérapie par Cisplatine et Pemetrexed(122). Cette étude de phase I chez 15 patients retrouvait une survie globale comparable (16,5 mois) à la survie globale sous chimiothérapie seule, avec néanmoins une potentielle survie à long terme supérieure (3 patients sur 15 étant toujours en vie après 30 mois).

Le principe est que le CD40, une protéine de costimulation présente sur les CPAg, peut favoriser les cellules dendritiques à promouvoir l'activation des cellules T anti tumorales et de réduire les macrophages à détruite le stroma tumoral(123).

→ Les cellules dendritiques chargées d'ARNm codant pour l'antigène tumoral WT1, aussi en association avec une double chimiothérapie à base de sels de platine(124).

→ Ou encore des cellules dendritiques chargées par des lysats tumoraux ou alors des antigènes associés à la tumeur, tel que dans l'essai de phase III randomisé (versus observation) DENIM en maintenance après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie (125) (126).

2) Thérapie cellulaire de type CAR-T cells.

Des lymphocytes T sont prélevés dans le sang du patient et modifiés *in vitro* pour conduire à l'expression de récepteurs spécifiques à leur surface, qui reconnaissent un antigène tumoral. Une fois modifiées, ces cellules appelées CAR-T (pour Chimeric Antigen Receptor-T Cells), sont multipliées en laboratoire et réinjectées en

grande quantité dans l'organisme du patient où elles détruiront les cellules cancéreuses.

Une des premières cibles a été le CD19 : la thérapie par CAR-T cells a permis des taux de rémission supérieurs à 80% chez les patients avec des leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle a permis également des rémissions dans le cadre de lymphome B ainsi que pour les lymphomes du manteau(127).

L'utilisation des CAR-T cells est plus difficile dans les tumeurs solides en raison de l'hétérogénéité de l'expression antigénique ainsi qu'en raison de l'environnement tumoral immunosuppresseur.

La principale cible actuellement utilisée dans les essais concernant le mésothéliome(128) est principalement la mésothéline.

Celle-ci est exprimée dans 85 à 90% des MPM, ainsi que dans d'autres cancers comme celui du poumon, du pancréas, de l'ovaire ou alors encore de l'œsophage(129).

Il a été montré que l'expression *in vitro* de mésothéline favorise la sécrétion de la métalloprotéinase matricielle, amenant à l'augmentation de l'invasion et de la migration des cellules tumorales, et donc à une diminution de la survie *in vivo*(130).

Les séquences thérapeutiques d'utilisation des CAR-T cells peuvent être diverses, notamment en adjuvant ou en néo-adjuvant.

L'autre cible étudiée dans les mésothéliomes est la protéine activatrice de fibroblastes (FAP)(131). Cette protéine est hautement exprimée dans tous les sous-types de MPM(132) mais pas dans les tissus adultes sains. 4 patients ont été inclus dans cet essai de phase I et 3 patients ont effectivement reçu le traitement (*figure17*).

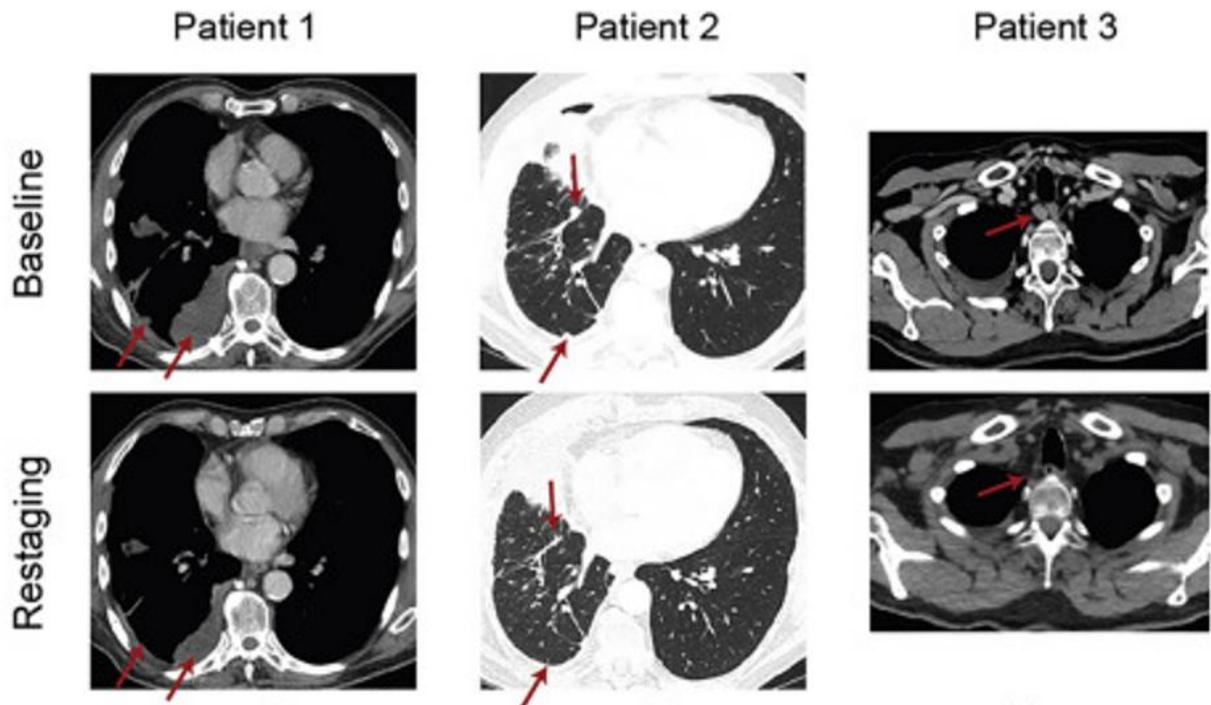


Figure 17 : Réponse tomodensitométrique, chez 3 patients, à la thérapie cellulaire par CAR-T cells ciblant la protéine activatrice de fibroblastes (FAP).

Conclusion :

Nous avons donc présenté des données de vie réelle d'efficacité concernant le Nivolumab dans les mésothéliomes pleuraux malins récidivants après une première ligne de traitement systémique.

Nous avons montré que le traitement est globalement efficace avec une tolérance acceptable. Cette efficacité est particulièrement retrouvée dans certaines populations, comme dans les sous-types histologiques sarcomatoïdes.

Bien que l'immunothérapie en oncologie et potentiellement dans le mésothéliome tend à s'orienter vers une association à une chimiothérapie ou à une autre immunothérapie, la mono-immunothérapie gardera probablement une place dans l'arsenal thérapeutique, potentiellement dans une population plus fragile sélectionnée sur des critères biologiques et/ou histologiques.

Bibliographie :

1. Mésothéliomes [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/mesotheliomes>
2. CISMeF. CISMeF [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cismef.org/page/mesotheliome>
3. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. févr 1999;79(3- 4):666- 72.
4. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. oct 1960;17:260- 71.
5. Ahmed I, Ahmed Tipu S, Ishtiaq S. Malignant mesothelioma. *Pak J Med Sci*. 2013;29(6):1433- 8.
6. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mésothéliome pleural [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-mesotheliome-pleural>
7. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2020;15(1):29- 49.
8. The revised staging system for malignant pleural mesothelioma based on surveillance, epidemiology, and end results database - PubMed [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050965/>
9. Ladanyi M, Sanchez Vega F, Zauderer M. Loss of BAP1 as a candidate predictive biomarker for immunotherapy of mesothelioma. *Genome Med*. 26 mars 2019;11(1):18.
10. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet*. avr 2016;48(4):407- 16.
11. Mansfield AS, Peikert T, Smadbeck JB, Udell JBM, Garcia-Rivera E, Elsbernd L, et al. Neoantigenic Potential of Complex Chromosomal Rearrangements in Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 1 févr 2019;14(2):276- 87.
12. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. avr 1999;172(4):1039- 47.
13. Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 1998;22(3):215- 25.

14. Ozmen O, Koyuncu A, Koksal D, Tatci E, Alagoz E, Demirag F, et al. The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Commun.* janv 2016;37(1):43- 9.
15. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2005;49 Suppl 1:S27-32.
16. Petrof O, Neyens T, Nuyts V, Nackaerts K, Nemery B, Faes C. On the impact of residential history in the spatial analysis of diseases with a long latency period: A study of mesothelioma in Belgium. *Stat Med.* 2020;39(26):3840- 66.
17. Advances in Malignant Mesothelioma | NEJM [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra050152?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
18. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiol Camb Mass.* juill 1999;10(4):405- 11.
19. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2018;36(28):2863- 71.
20. Pulford E, Huilgol K, Moffat D, Henderson DW, Klebe S. Malignant Mesothelioma, BAP1 Immunohistochemistry, and VEGFA: Does BAP1 Have Potential for Early Diagnosis and Assessment of Prognosis? *Dis Markers.* 2017;2017:1310478.
21. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid- type malignant mesothelioma. *Cancer Sci.* mai 2012;103(5):868- 74.
22. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival - PubMed [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380601/>
23. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer Amst Neth.* janv 2011;71(1):75- 81.
24. Lim E, Darlison L, Edwards J, Elliott D, Fennell DA, Popat S, et al. Mesothelioma and Radical Surgery 2 (MARS 2): protocol for a multicentre randomised trial comparing (extended) pleurectomy decortication versus no (extended) pleurectomy decortication for patients with malignant pleural mesothelioma. *BMJ Open.* 1 sept 2020;10(9):e038892.
25. Woodard GA, Jablons DM. Surgery for pleural mesothelioma, when it is indicated and why: arguments against surgery for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* févr 2020;9(Suppl 1):S86- 91.
26. Bueno R, Opitz I, IASLC Mesothelioma Taskforce. Surgery in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* nov 2018;13(11):1638- 54.

27. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CMB, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 17 mai 2008;371(9625):1685- 94.
28. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2003;39(3):353- 7.
29. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juill 2003;21(14):2636- 44.
30. Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R, Johnson R, Rusthoven J, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 août 2002;20(16):3533- 44.
31. Srour SA, Stoner JA. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):8554- 8554.
32. Scagliotti GV, Shin D-M, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2003;21(8):1556- 61.
33. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, Klaveren RJ van, et al. Single-Agent Pemetrexed for Chemonaïve and Pretreated Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 1 juill 2008;3(7):764- 71.
34. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2 avr 2016;387(10026):1405- 14.
35. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Nakano T, van Meerbeeck J, Popat S, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* juill 2019;7(7):569- 80.
36. Dudek AZ, Wang X, Gu L, Duong S, Stinchcombe TE, Kratzke R, et al. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer.* nov 2020;21(6):553-561.e1.
37. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, Gianoncelli L, Simonelli M, Lorenzi E, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* avr 2011;72(1):73- 7.

38. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer Amst Neth.* mars 2012;75(3):360- 7.
39. Bearz A, Talamini R, Rossoni G, Santo A, de Pangher V, Fasola G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: a multi-institutional experience. *BMC Res Notes.* 3 sept 2012;5:482.
40. Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, Ceresoli GL, De Vincenzo F, Simonelli M, et al. Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* juin 2014;84(3):265- 70.
41. Fennell DA, Casbard AC, Porter C, Rudd R, Lester JF, Nicolson M, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 20 mai 2021;39(15_suppl):8507- 8507.
42. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells Is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity - PubMed [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872694/>
43. Ghiringhelli F. surveillance immune antitumorale et échappement. 2013;5.
44. Les lymphocytes T cytotoxiques : de véritables tueurs ? [Internet]. Planet-Vie. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/les-lymphocytes-t-cytotoxiques-de-veritables-tueurs>
45. Terabe M, Berzofsky JA. Immunoregulatory T cells in tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* avr 2004;16(2):157- 62.
46. Abril-Rodriguez G, Ribas A. SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell.* 12 juin 2017;31(6):848-848.e1.
47. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature.* 21 sept 2006;443(7109):350- 4.
48. Baitsch L, Baumgaertner P, Devèvre E, Raghav SK, Legat A, Barba L, et al. Exhaustion of tumor-specific CD8⁺ T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest.* juin 2011;121(6):2350- 60.
49. Speiser DE, Utzschneider DT, Oberle SG, Münz C, Romero P, Zehn D. T cell differentiation in chronic infection and cancer: functional adaptation or exhaustion? *Nat Rev Immunol.* nov 2014;14(11):768- 74.
50. Thierry K, Ménétrier-Caux C. [Treg cell contribution to anti-CTLA-4 therapeutic effect]. *Med Sci MS.* janv 2020;36(1):73- 6.
51. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* mai 2009;229(1):12- 26.

52. Petitprez F, Meylan M, de Reyniès A, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Front Immunol.* 7 mai 2020;11:784.
53. Arce Vargas F, Furness AJS, Litchfield K, Joshi K, Rosenthal R, Ghorani E, et al. Fc Effector Function Contributes to the Activity of Human Anti-CTLA-4 Antibodies. *Cancer Cell.* 9 avr 2018;33(4):649-663.e4.
54. Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 févr 2003;170(3):1257- 66.
55. Dieu-Nosjean M-C, Caux C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *médecine/sciences.* 1 déc 2019;35(12):957- 65.
56. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, White DE, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood.* 20 août 2009;114(8):1537- 44.
57. Xiao X, Lao X-M, Chen M-M, Liu R-X, Wei Y, Ouyang F-Z, et al. PD-1hi Identifies a Novel Regulatory B-cell Population in Human Hepatoma That Promotes Disease Progression. *Cancer Discov.* mai 2016;6(5):546- 59.
58. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 27 nov 2015;350(6264):1079- 84.
59. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 5 janv 2018;359(6371):91- 7.
60. Association of systemic corticosteroids with overall survival in patients receiving cancer immunotherapy for advanced melanoma, non-small cell lung cancer or urothelial cancer in routine clinical practice | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0923753420344264?token=9569415B0BB20088B9491217ACA51A44672540C44C1FC8102C36A4AD66FDA811000B03592B00B7FE D32555B3050E7BBA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210902152111>
61. Yang F, Markovic SN, Molina JR, Halfdanarson TR, Pagliaro LC, Chintakuntlawar AV, et al. Association of Sex, Age, and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status With Survival Benefit of Cancer Immunotherapy in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 3 août 2020;3(8):e2012534.
62. 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.
63. Lobefaro R, Viscardi G, Di Liello R, Massa G, Iacovino ML, Sparano F, et al. Immunotherapy in advanced Non-Small Cell Lung Cancer patients with poor performance status: The role of clinical-pathological variables and inflammatory biomarkers. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 2021;152:165- 73.

64. Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2020;127:160- 72.
65. 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.
66. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23- 34.
67. Kao SCH, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 déc 2010;16(23):5805- 13.
68. Li Y, Zhang Z, Hu Y, Yan X, Song Q, Wang G, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) May Predict the Outcomes of Advanced Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). *Front Oncol*. 2020;10:654.
69. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2017;111:176- 81.
70. Cantini L, Belderbos RA, Gooijer CJ, Dumoulin DW, Cornelissen R, Baart S, et al. Nivolumab in pre-treated malignant pleural mesothelioma: real-world data from the Dutch expanded access program. *Transl Lung Cancer Res*. août 2020;9(4):1169- 79.
71. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol*. déc 2016;17(12):e542- 51.
72. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma - PubMed [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123319/>
73. Chen P-L, Roh W, Reuben A, Cooper ZA, Spencer CN, Prieto PA, et al. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov*. août 2016;6(8):827- 37.
74. Wang Z, Duan J, Cai S, Han M, Dong H, Zhao J, et al. Assessment of Blood Tumor Mutational Burden as a Potential Biomarker for Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Use of a Next-Generation Sequencing Cancer Gene Panel. *JAMA Oncol*. mai 2019;5(5):696- 702.
75. Masson E. La charge tumorale mutationnelle : le point de vue du pathologiste [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1264795/la-charge-tumorale-mutationnelle-le-point-de-vue-d>

76. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 25 mars 2016;351(6280):1463- 9.
77. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, et al. Integrative Molecular Characterization of Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discov*. déc 2018;8(12):1548- 65.
78. Klampatsa A, O'Brien SM, Thompson JC, Rao AS, Stadanlick JE, Martinez MC, et al. Phenotypic and functional analysis of malignant mesothelioma tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology*. 2019;8(9):e1638211.
79. Cornelissen R, Lievense LA, Maat AP, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Bogers AJ, et al. Ratio of intratumoral macrophage phenotypes is a prognostic factor in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *PloS One*. 2014;9(9):e106742.
80. Marcq E, Siozopoulou V, De Waele J, van Audenaerde J, Zwaenepoel K, Santermans E, et al. Prognostic and predictive aspects of the tumor immune microenvironment and immune checkpoints in malignant pleural mesothelioma. *OncoImmunology*. 2 janv 2017;6(1):e1261241.
81. Thapa B, Salcedo A, Lin X, Walkiewicz M, Murone C, Ameratunga M, et al. The Immune Microenvironment, Genome-wide Copy Number Aberrations, and Survival in Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2017;12(5):850- 9.
82. Awad MM, Jones RE, Liu H, Lizotte PH, Ivanova EV, Kulkarni M, et al. Cytotoxic T Cells in PD-L1-Positive Malignant Pleural Mesotheliomas Are Counterbalanced by Distinct Immunosuppressive Factors. *Cancer Immunol Res*. déc 2016;4(12):1038- 48.
83. Ujiie H, Kadota K, Nitadori J-I, Aerts JG, Woo KM, Sima CS, et al. The tumoral and stromal immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma: A comprehensive analysis reveals prognostic immune markers. *Oncoimmunology*. juin 2015;4(6):e1009285.
84. Pasello G, Zago G, Lunardi F, Urso L, Kern I, Vlacic G, et al. Malignant pleural mesothelioma immune microenvironment and checkpoint expression: correlation with clinical-pathological features and intratumor heterogeneity over time. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 mai 2018;29(5):1258- 65.
85. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. févr 2019;20(2):239- 53.
86. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 30 janv 2021;397(10272):375- 86.

87. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors - PubMed [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27140415/>
88. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1700050.
89. Kato Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Exacerbation of psoriasis vulgaris during nivolumab for oral mucosal melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV*. oct 2016;30(10):e89- 91.
90. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother CII*. janv 2017;66(1):25- 32.
91. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, Zimmerman M, Lalezari F, Thunnissen E, et al. Programmed Death 1 Blockade With Nivolumab in Patients With Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. oct 2018;13(10):1569- 76.
92. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 sept 2019;25(18):5485- 92.
93. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2020;31(12):1734- 45.
94. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. sept 2017;18(9):1261- 73.
95. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, Patel MR, Bennouna J, Chen FL, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol*. 1 mars 2019;5(3):351- 7.
96. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. mai 2017;18(5):623- 30.
97. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. oct 2013;14(11):1104- 11.

98. Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, Kuribayashi K, Guren TK, Calabrò L, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, single-arm, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Respir Med.* juin 2021;9(6):613- 21.
99. Ahmadzada T, Cooper WA, Holmes M, Mahar A, Westman H, Gill AJ, et al. Retrospective Evaluation of the Use of Pembrolizumab in Malignant Mesothelioma in a Real-World Australian Population. *JTO Clin Res Rep.* 1 nov 2020;1(4):100075.
100. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
101. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2004;15(2):257- 60.
102. Zhou X, Yao Z, Yang H, Liang N, Zhang X, Zhang F. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 20 avr 2020;18:87.
103. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 15 nov 2019;7:306.
104. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 déc 2020;6(12):1952- 6.
105. Metaxas Y, Rivalland G, Mauti LA, Klingbiel D, Kao S, Schmid S, et al. Pembrolizumab as Palliative Immunotherapy in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* nov 2018;13(11):1784- 91.
106. Mikami K, Yokoi T, Takahashi R, Shibata E, Niki M, Nakajima Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab for malignant mesothelioma in the real world. *J Clin Oncol.* 20 mai 2020;38(15_suppl):9052- 9052.
107. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim S-W, Costa EC, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 28 sept 2019 [cité 21 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910231>
108. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* avr 2016;45:30- 7.
109. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 26 oct 2019;7(1):278.
110. Fennell D, Ottensmeier C, Califano R, Hanna G, Ewings S, Hill K, et al. PS01.11 Nivolumab Versus Placebo in Relapsed Malignant Mesothelioma: The CONFIRM Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol.* 1 mars 2021;16(3):S62.

111. Pinto C, Zucali PA, Pagano M, Grosso F, Pasello G, Garassino MC, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* sept 2021;S1470204521004046.
112. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, van der Noort V, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* mars 2019;7(3):260- 70.
113. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D’Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* juin 2018;6(6):451- 60.
114. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JC-H, Powell SF, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* janv 2021;16(1):162- 8.
115. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040- 51.
116. PrE0505: Phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM)—A PrECOG LLC study. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9003
117. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok P-S, Brown C, Hughes BG, Karikios DJ, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in. *Lancet Oncol.* sept 2020;21(9):1213- 23.
118. PrECOG, LLC. DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 20 sept 2021]. Report No.: NCT04334759. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334759>
119. OncoNormandie. Etude : IFCT-1901 / IND227 [Internet]. ARCHIMAID. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=825>
120. Oncologie [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.etudes-cliniques-oncologie.ch/etudes/beat-meso>
121. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
122. Nowak AK, Cook AM, McDonnell AM, Millward MJ, Creaney J, Francis RJ, et al. A phase 1b clinical trial of the CD40-activating antibody CP-870,893 in combination with

- cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* déc 2015;26(12):2483- 90.
123. Vonderheide RH. CD40 Agonist Antibodies in Cancer Immunotherapy. *Annu Rev Med.* 27 janv 2020;71:47- 58.
124. Berneman Z. First-line Immunotherapy Using Wilms' Tumor Protein 1 (WT1)-Targeted Dendritic Cell Vaccinations for Malignant Pleural Mesothelioma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 23 août 2021]. Report No.: NCT02649829. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02649829>
125. Belderbos RA, Baas P, Berardi R, Cornelissen R, Fennell DA, van Meerbeeck JP, et al. A multicenter, randomized, phase II/III study of dendritic cells loaded with allogeneic tumor cell lysate (MesoPher) in subjects with mesothelioma as maintenance therapy after chemotherapy: DENdritic cell Immunotherapy for Mesothelioma (DENIM) trial. *Transl Lung Cancer Res.* juin 2019;8(3):280- 5.
126. Dumoulin DW, Cornelissen R, Bezemer K, Baart SJ, Aerts JGJV. Long-Term Follow-Up of Mesothelioma Patients Treated with Dendritic Cell Therapy in Three Phase I/II Trials. *Vaccines.* 19 mai 2021;9(5):525.
127. Chintala NK, Restle D, Quach H, Saini J, Bellis R, Offin M, et al. CAR T-cell therapy for pleural mesothelioma: Rationale, preclinical development, and clinical trials. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2021;157:48- 59.
128. Search of: mesothelin | Mesothelioma - List Results - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Mesothelioma&term=mesothelin&cntry=&state=&city=&dist=>
129. Morello A, Sadelain M, Adusumilli PS. Mesothelin-Targeted CARs: Driving T Cells to Solid Tumors. *Cancer Discov.* févr 2016;6(2):133- 46.
130. Servais EL, Colovos C, Rodriguez L, Bograd AJ, Nitadori J, Sima C, et al. Mesothelin overexpression promotes mesothelioma cell invasion and MMP-9 secretion in an orthotopic mouse model and in epithelioid pleural mesothelioma patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mai 2012;18(9):2478- 89.
131. Hiltbrunner S, Britschgi C, Schuberth P, Bankel L, Nguyen-Kim TDL, Gulati P, et al. Local delivery of CAR T cells targeting fibroblast activation protein is safe in patients with pleural mesothelioma: first report of FAPME, a phase I clinical trial. *Ann Oncol.* 1 janv 2021;32(1):120- 1.
132. Petrausch U, Schuberth PC, Hagedorn C, Soltermann A, Tomaszek S, Stahel R, et al. Re-directed T cells for the treatment of fibroblast activation protein (FAP)-positive malignant pleural mesothelioma (FAPME-1). *BMC Cancer.* 22 déc 2012;12:615.
133. [guide_mesotheliome_pleural_malin_final_web_091013.pdf](#) [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_mesotheliome_pleural_malin_final_web_091013.pdf

AUTEUR : Nom : CREPIN

Prénom : Florian

Date de soutenance : 06 octobre 2021

Titre de la thèse : Le NIVOLUMAB dans le mésothéliome pleural malin récidivant : une étude de vie réelle multicentrique française.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Pneumologie, Oncologie

DES + spécialité : DES de Pneumologie

Mots-clés : Mésothéliome pleural malin, Nivolumab, Etude de vie réelle, Immunothérapie, seconde ligne thérapeutique.

Résumé :

Contexte: Le Mésothéliome Pleural Malin (MPM) est une tumeur rare, agressive, avec des options thérapeutiques limitées.

Il n'y a pas de traitement recommandé de seconde ligne dans les mésothéliomes pleuraux malins. Le Nivolumab est prescrit sur avis d'expert en France depuis les résultats encourageant de MAPS2. Nous avons étudié les résultats de réponse et de survie, ainsi que les facteurs prédictifs concernant la réponse au Nivolumab.

Méthode : Il s'agit d'une étude française de vie réelle multicentrique. Nous avons inclus les patients ayant reçu du Nivolumab, hors essai clinique, dans les MPM récidivant après une première ligne de traitement systémique.

Résultats : Un total de 109 patients ont été inclus, de janvier 2019 à janvier 2021, avec un âge médian de 69 ans (IIQ 64-74 ans). 67,9% étaient des hommes. 82,6% avaient un sous-type épithélioïde. 83,5% avait un performans statut (PS) de 0 ou 1. 48,6% des patients ont débuté le Nivolumab en 3^e ligne ou ultérieure.

Le suivi médian était de 21,1 [11,6 – 36,5] mois.

Le taux de réponse objective était de 15,6% et le taux de contrôle de la maladie de 46,8%.

La survie sans progression médiane (SSPm) était de 3,8 (IC 95% 3,2 – 5,9), et la SG médiane (SGm) de 12,8 mois (IC 95% 9,2 – 16,4). 66,1% ont présenté des effets indésirables attribués à l'immunothérapie, de tout grade.

Les patients avec des MPM de sous-type histologique sarcomatoïde présentaient des taux de réponses objectives supérieurs en comparaison avec les sous-types épithélioïdes (OR = 4,1 ; IC 95% [0,95 – 16,1] p=0,045). L'apparition d'évènements indésirables sous Nivolumab était associé avec un meilleur taux de contrôle de la maladie avec un OR à 3,69 (IC95% [1,62 – 8,77]) p=0,002).

Conclusion : Le traitement est efficace avec une tolérance acceptable. Cette efficacité est particulièrement retrouvée dans certaines populations, comme dans les sous-types histologiques sarcomatoïdes. La mono-immunothérapie dans le MPM gardera probablement une place dans l'arsenal thérapeutique, dans une population sélectionnée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur Le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs : Monsieur Le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur Le Docteur Clément GAUVAIN

Madame Le Docteur Sarah HUMEZ

Directeur de thèse : Monsieur Le Professeur Arnaud SCHERPEREEL