

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la corticothérapie sur l'évolution sous chimio-
immunothérapie chez les patients atteints d'un Cancer Bronchique
Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé en première ligne
de traitement**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 2023 à 18 heures
au Pôle Recherche
par **Amytis ROBOUBI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Madame la Docteure Soraya BORDIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	4
INTRODUCTION	5
GENERALITES DU CANCER BRONCHOPULMONAIRE	5
IMMUNOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU CBNPC AVANCE	6
<i>Rationnel de l'immunothérapie dans le CBNPC de stade avancé</i>	6
<i>Rationnel et place de la chimio-immunothérapie</i>	7
CORTICOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CBNPC AVANCE	10
<i>Place et fréquence du recours aux corticoïdes</i>	10
<i>Corticothérapie et inhibiteurs de check-points</i>	11
<i>Corticothérapie et chimio-immunothérapie</i>	13
OBJECTIF DE L'ETUDE	14
ARTICLE	15
ABSTRACT	15
INTRODUCTION	17
METHODES	19
<i>Patients</i>	19
<i>Données recueillies</i>	20
<i>Traitement et modalités de suivi</i>	21
<i>Critères de jugements</i>	22
<i>Analyses statistiques</i>	22
<i>Éthique</i>	23
RESULTATS	24
<i>Patients</i>	24
<i>Survie sans progression et impact de la corticothérapie</i>	28
<i>Survie globale et impact de la corticothérapie</i>	30
<i>Taux de réponse à la première réévaluation tumorale</i>	32
<i>Toxicité</i>	32
DISCUSSION	34
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43

Liste des abréviations

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

ICI : Inhibiteur de Checkpoints Immunitaires

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

LT : Lymphocyte T

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

PD-1 : Programmed cell-Death protein 1

PD-L1 : Programmed cell-Death Ligand 1

CMS : Cellule Myéloïde Suppressive

NK : Natural Killer

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

CS : Corticothérapie Systémique

irAE : immune related Adverse Event

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

ROS : Reactive Oxygen Species

TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

IMC : Indice de Masse Corporelle

NOS : carcinome infiltrant non spécifique

KRAS : Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

DIQ : Distance Inter-Quartile

HR : Hazard Ratio

I. INTRODUCTION

1. Généralités du cancer bronchopulmonaire

Le cancer bronchopulmonaire est le troisième cancer le plus fréquent en France avec plus de 46 300 nouveaux cas en 2018¹. Alors que son incidence est stable chez l'homme, elle est en forte augmentation chez la femme, principalement en raison de l'augmentation du tabagisme dans la population féminine. Le tabac en est le premier facteur de risque, mais d'autres facteurs sont également reconnus comme cancérogènes pulmonaires tels que l'amiante, le radon ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques^{2,3}. 15% des cancers bronchopulmonaires sont secondaires à une addiction oncogénique et surviennent préférentiellement chez des patients sans facteur de risque⁴.

Il existe deux principaux types histologiques de cancers bronchopulmonaires : les Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC), représentant 80% des cancers du poumon, et les Cancers Bronchiques à Petites Cellules (CBPC), qui représentent 15% des cancers du poumon³. Les CBNPC se divisent eux-mêmes en deux grands sous types : les adénocarcinomes dans la majorité des cas, et les carcinomes épidermoïdes, de moins en moins fréquents³.

Avec une mortalité de 80% à 5 ans⁵, le cancer du poumon représente aujourd'hui la première cause de décès par cancer en France⁶. En l'absence de découverte fortuite ou de dépistage, le diagnostic est le plus souvent fait à un stade avancé et relève d'un traitement systémique exclusif, restant associé à un pronostic sombre³. En effet, la survie à 5 ans est d'environ 25% pour les CBNPC de stade III, et seulement 5% pour les CBNPC de stade IV⁷.

2. Immunothérapie dans la prise en charge actuelle du CBNPC avancé

La majorité des diagnostics étant faits à un stade avancé, la prise en charge des CBNPC repose le plus souvent sur un traitement systémique exclusif. Jusqu'à récemment, en l'absence d'altération moléculaire accessible à une thérapie ciblée, le traitement de première ligne des CBNPC localement avancés non irradiables ou métastatiques, reposait sur la chimiothérapie. Toutefois la prise en charge a été révolutionnée ces dernières années par le développement de l'immunothérapie par Inhibiteurs de Checkpoints Immunitaires (ICI) en monothérapie ou associés à la chimiothérapie^{8,9}. L'immunothérapie est actuellement un pilier de la prise en charge chez ces patients, et ce dès la première ligne.

2.1 Rationnel de l'immunothérapie dans le CBNPC de stade avancé

L'immunothérapie fonctionne en restaurant l'immunité antitumorale du patient, inhibée par les cellules tumorales.

En effet, lorsqu'une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA) détecte les antigènes présents à la surface des cellules tumorales, elle les internalise et les transforme en peptides qui sont alors exprimés à sa surface¹⁰. La CPA migre ensuite vers les ganglions lymphatiques pour présenter à son tour les antigènes tumoraux aux lymphocytes, entraînant l'activation de Lymphocytes T (LT) CD8 spécifiques de ces antigènes. Ces LT CD8 activés quittent le nœud lymphatique et circulent jusqu'aux cellules tumorales pour les éliminer¹⁰.

Les CPA restimulent habituellement les LT CD8 sur le site tumoral via des signaux d'activation. Cependant, afin d'éviter une réaction inflammatoire disproportionnée et de protéger les tissus environnants, elles peuvent également inhiber les LT CD8 via

l'activation des récepteurs CTLA-4 ou PD-1 présents à la surface des LT CD8, ce qui diminue ainsi la réponse immunitaire¹⁰.

Les cellules tumorales peuvent échapper à la réponse immunitaire par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes de résistance. L'un d'eux repose sur l'expression du ligand PD-L1 à la surface des cellules tumorales, qui en se fixant au récepteur PD-1 des lymphocytes inhibe leur activité¹¹.

L'immunothérapie consiste en l'administration d'anticorps inhibant ces checkpoints immunitaires, en se fixant soit sur le récepteur PD-1 soit sur son ligand PD-L1. La liaison PD-L1 – PD-1 ne peut alors plus avoir lieu, empêchant la cellule tumorale d'inhiber le lymphocyte et restaurant ainsi l'immunité antitumorale. Les principaux ICI utilisés dans le cancer bronchopulmonaire sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) ou son ligand PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab)¹². Ceux-ci ont montré leur efficacité en monothérapie à différents stades de la prise en charge des CBNPC¹³⁻¹⁶, y compris en première ligne chez les patients stade IV en cas de PD-L1 > 50%¹⁷. Leur activité est notamment corrélée à l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, qui reste à ce jour le seul facteur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie utilisé en pratique courante, bien qu'imparfait¹⁸. En effet, Garon et al. constataient une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale en cas de PD-L1 > 50% chez les patients ayant un CBNPC avancé traités par Pembrolizumab¹⁸.

2.2 Rationnel et place de la chimio-immunothérapie

La chimiothérapie est connue pour son action cytotoxique entraînant rapidement la mort des cellules tumorales, mais elle possède également des effets immunologiques rendant son association avec l'immunothérapie synergique¹⁹⁻²¹.

En effet, l'apoptose de la cellule tumorale induite par la chimiothérapie entraîne la présentation d'antigènes tumoraux aux cellules dendritiques activées, restimulant ainsi la réponse immunitaire de l'hôte via les LT CD8²².

Par ailleurs, les sels de platine entraînent *in vitro* et *in vivo* une augmentation de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, ce qui, en cas de traitement concomitant par immunothérapie, permettrait à cette dernière d'être plus efficace²³.

De plus, la chimiothérapie empêche le recrutement des Cellules Myéloïdes Suppressives (CMS), qui sont des cellules présentes sur le site tumoral et qui enrayent l'immunité antitumorale via plusieurs mécanismes tels que l'inhibition de la prolifération et de l'activation des LT CD4 et LT CD8, l'induction d'un stress oxydatif désensibilisant les récepteurs des LT, l'inhibition de la cytotoxicité des cellules Natural Killer (NK), ou l'augmentation de l'expression de PD-L1 qui freine alors les LT CD8 par le biais des liaisons PD-1 – PD-L1²⁴. Ces CMS ont également un rôle angiogénique, participant à la croissance tumorale²⁵. En diminuant le nombre de CMS, la chimiothérapie augmenterait donc l'efficacité de l'immunothérapie²⁴.

L'un des autres effets immunologiques de la chimiothérapie concerne les LT régulateurs circulants, qui ont un rôle immunosuppresseur. La chimiothérapie diminue leur proportion parmi le nombre total de LT CD4²¹ et permet ainsi de restaurer la réponse immunitaire. Par exemple, dans l'étude de Roselli et al., le ratio de LT CD4 effecteurs (soit cytotoxiques) / LT régulateurs était augmenté de plus de 20% après administration de la chimiothérapie standard chez la majorité des patients atteints d'un CBNPC²¹.

Enfin, les sels de platine réduisent l'expression du ligand PD-L2 présent à la surface des cellules dendritiques, ligand entraînant une inhibition des LT en se liant à leur récepteur PD-1²⁶. Ils induisent en fait une déphosphorylation de la molécule STAT6,

qui est la principale molécule régulatrice de l'expression de PD-L2. Sous forme phosphorylée (active), STAT6 augmente l'expression de PD-L2 par les cellules dendritiques. En revanche, lorsqu'elle est déphosphorylée par les sels de platine, STAT6 est inactive et l'expression de PD-L2 est alors diminuée²⁶. Les LT ne sont donc plus inhibés.

Les différents mécanismes sus-évoqués nous permettent de comprendre en quoi l'adjonction d'une immunothérapie à la chimiothérapie standard est synergique. La chimiothérapie permet d'obtenir d'emblée une mort des cellules tumorales de par son action cytotoxique, et ses effets immunologiques sont ensuite probablement potentialisateurs de l'immunothérapie.

Ce rationnel a motivé la réalisation des essais randomisés KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407^{8,9}. Ces deux essais de phase 3 ont été menés en double aveugle, et avaient pour but de comparer l'efficacité de la chimio-immunothérapie et de la chimiothérapie standard seule dans les CBNPC métastatiques. L'étude KEYNOTE-189 a comparé l'association sels de platine – Pemetrexed – Pembrolizumab versus sels de platine – Pemetrexed dans le CBNPC non épidermoïde au stade métastatique en première ligne de traitement, sans addiction oncogénique. Les patients recevant une corticothérapie (> 10 mg/j) avaient été exclus, de même que les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques. L'étude était positive sur ses 2 critères de jugement principaux : la Survie Globale (SG) (HR 0.49, IC95% 0.38 – 0.64, $p < 0.001$) et la Survie Sans Progression (SSP) (HR 0.52, IC95% 0.43 – 0.64, $p < 0.001$)⁸.

L'étude KEYNOTE-407 a comparé l'association Carboplatine – Paclitaxel – Pembrolizumab versus Carboplatine – Paclitaxel dans le CBNPC épidermoïde métastatique en première ligne de traitement. A nouveau, les patients traités par corticoïdes (> 10 mg/j) ou présentant des métastases cérébrales symptomatiques étaient exclus. Cette étude s'est également révélée positive sur ses deux critères de jugement principaux : la SG (HR 0.64, IC95% 0.49 – 0.85, $p < 0.001$) et la SSP (HR 0.56, IC95% 0.45 – 0.7, $p < 0.001$)⁹.

L'association chimio-immunothérapie est ainsi devenue le standard de prise en charge des CBNPC avancés sans addiction oncogénique en première ligne de traitement, à l'exception des patients avec PD-L1 > 50% où l'immunothérapie (Pembrolizumab ou Atézolizumab) est également supérieure à la chimiothérapie^{14,17}, sans comparaison directe entre l'immunothérapie seule et l'association chimio-immunothérapie chez ces patients.

3. Corticothérapie dans la prise en charge du CBNPC avancé

3.1 Place et fréquence du recours aux corticoïdes

Le recours à une Corticothérapie Systémique (CS) est souvent nécessaire pour traiter certaines complications du cancer du poumon. Selon les études, son utilisation concerne entre 14% et 46% des patients, et ses principales indications sont la présence de métastases cérébrales symptomatiques et la dyspnée²⁷⁻²⁹.

La CS est en effet aujourd'hui recommandée chez les patients souffrant de métastases cérébrales et présentant des symptômes neurologiques secondaires à un œdème péri-tumoral ou à une hypertension intracrânienne, dans un but uniquement symptomatique³⁰.

Par ailleurs la dyspnée est un symptôme très fréquent dans le cancer du poumon, pouvant notamment être secondaire à une lymphangite carcinomateuse ou à des métastases pulmonaires. L'inflammation systémique induite par le cancer pourrait aggraver ce symptôme^{31,32}. Bien qu'elle ne repose sur aucune étude robuste, l'utilisation des corticoïdes est courante dans ce contexte, justifiée par leurs propriétés anti-inflammatoires^{32,33}. Un seul essai contrôlé randomisé en double aveugle mené par l'équipe de Hui et al. retrouvait une diminution significative de la dyspnée en cas d'administration de Dexaméthasone chez les patients atteints d'un cancer, mais cet essai était de petite taille (41 patients)³² et demanderait à être confirmé.

3.2 Corticothérapie et inhibiteurs de check-points

Cependant les corticoïdes ont également des effets immunosuppresseurs, notamment via la prolifération de LT régulateurs^{33,34}, mais également en induisant une lymphopénie³⁵.

Ces effets expliquent l'efficacité de la CS dans le traitement des effets secondaires induits par l'immunothérapie (irAE). Les irAE peuvent concerner tous les organes et sont, pour chaque toxicité, classés par grades de sévérité allant de 1 à 4. Les toxicités de grade 1 ne justifient en général que d'une surveillance³⁶. En cas d'irAE de grade 2, l'immunothérapie sera la plupart du temps arrêtée, et une corticothérapie à doses modérées peut être nécessaire³⁶. A partir du grade 3, l'ASCO recommande l'arrêt de l'immunothérapie et l'administration d'une corticothérapie à fortes doses³⁶. L'activité immunosuppressive des corticoïdes a conduit à exclure des essais princeps sur l'immunothérapie les patients avec une corticothérapie journalière^{13,17,37}.

Différentes études se sont intéressées à l'impact de la CS sur l'efficacité de l'immunothérapie seule dans le traitement des CBNPC. L'étude de Arbour et al. retrouvait une diminution de la survie globale et de la survie sans progression en cas d'utilisation d'une corticothérapie > à 10 mg/jour d'équivalent prednisone à l'initiation de l'immunothérapie²⁷. Ricciuti et al. retrouvaient les mêmes résultats, mais dans une analyse en sous-groupe, cet effet semblait porté par les patients dont l'indication de la corticothérapie était en lien avec la néoplasie pulmonaire²⁸. Il n'y avait pas de différence de survie globale ni de survie sans progression entre le sous-groupe de patients traités par corticoïdes > 10 mg/jour pour des indications autres que la néoplasie et les patients n'ayant pas reçu de corticoïdes²⁸. Il faut toutefois noter dans cette étude que les résultats n'ont pas été ajustés sur la présence de métastases cérébrales, qui constituent pourtant un facteur de confusion majeur. C'est également ce que suggèrent les résultats de plusieurs études ultérieures^{29,38}. Ces résultats sont à nouveau nuancés par l'absence d'ajustement sur les métastases cérébrales dans l'étude de De Giglio et al.³⁸. De plus, dans ces études, l'absence d'impact de la corticothérapie en lien avec un irAE est litigieux du fait de l'absence de contrôle du biais du temps d'immortalité. En effet, les patients concernés ont nécessairement vécu jusqu'à l'apparition de l'irAE, ce qui crée un biais augmentant faussement leur survie, habituellement contrôlé par l'utilisation d'un modèle de Cox temps dépendant (non utilisé ici)³⁹.

Aucune de ces études n'a étudié la relation dose-effet délétère de la CS sous immunothérapie, le seuil utilisé étant toujours celui de 10 mg/jour.

En l'absence d'autres données dédiées à cette population, il est donc aujourd'hui considéré qu'une CS > 10 mg/jour d'équivalent prednisone altère l'efficacité de l'immunothérapie seule.

3.3 Corticothérapie et chimio-immunothérapie

Il n'existe en revanche pas de donnée sur l'impact de la corticothérapie chez les patients traités par chimio-immunothérapie. En effet, les patients recevant des corticoïdes ont été exclus des études KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407^{8,9}, et il n'existe pas à notre connaissance de données étudiant l'impact d'une CS sur la chimio-immunothérapie. Dans ce contexte, l'administration d'une corticothérapie pourrait être considérée à tort comme une contre-indication à la chimio-immunothérapie, ou au contraire laissée à tort à des doses élevées par ignorance de son effet délétère.

Plusieurs mécanismes font supposer que l'effet des corticoïdes sur l'association chimio-immunothérapie soit différent de leur effet sur l'immunothérapie seule. Si la corticothérapie a un effet immunosuppresseur via l'augmentation de l'expression des LT régulateurs^{33,34}, la chimiothérapie pourrait contrer cet effet en diminuant leur proportion²¹. De plus, l'action antitumorale rapide de la chimiothérapie permettrait à l'association chimio-immunothérapie d'être active sur la tumeur le temps de sevrer la CS chez les patients en recevant une pour une indication liée à la néoplasie.

Par ailleurs, nous ne disposons aujourd'hui d'aucune donnée sur la relation dose-effet délétère ou durée-effet délétère des corticoïdes, ce qui nous permettrait le cas échéant de savoir dans quelles conditions les administrer sans complication. Nous pouvons notamment rappeler que les études sur la chimio-immunothérapie sont

positives bien que les patients aient reçu des corticoïdes pendant 3 à 5 jours toutes les 3 semaines en prophylaxie des nausées et vomissements chimio-induits^{8,9}.

4. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'administration d'une corticothérapie systémique au long cours altère l'évolution oncologique sous chimio-immunothérapie des patients atteints d'un CBNPC de stade avancé en première ligne de traitement. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la relation entre la dose administrée, la durée d'exposition et l'évolution sous chimio-immunothérapie.

II. ARTICLE

Impact de la corticothérapie sur l'évolution sous chimio-immunothérapie chez les patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé en première ligne de traitement

A. Roboubi¹, S. Bordier², A. Turlotte³, G. Pavaut⁴, A. Cortot¹, C. Gauvain¹

¹Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, Institut Cœur Poumon, CHRU Lille, Lille,

²Service de Pneumologie, CH Dunkerque, Dunkerque,

³Service de Pneumologie, CH Arras, Arras,

⁴Service de Pneumologie, Clinique Teissier, Valenciennes

Abstract

Introduction

La corticothérapie affecte négativement la survie des patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé sous immunothérapie mais son impact sous chimio-immunothérapie n'est pas connu. Notre objectif était d'évaluer l'impact d'une corticothérapie systémique sur la survie sous chimio-immunothérapie.

Méthodes

Étude rétrospective multicentrique, incluant tous les patients atteints d'un CBNPC de stade III non irradiable ou IV, en première ligne de traitement par chimio-immunothérapie. Une corticothérapie au long cours journalière supérieure à 10 mg à l'initiation du traitement était considérée significative. Le critère de jugement principal

était la survie sans progression (SSP), ajustée sur les principaux facteurs de confusion : performance status, âge, nombre de sites métastatiques, présence de métastases cérébrales ou osseuses, histologie et taux d'expression de PD-L1. Les analyses ont aussi exploré l'impact de la dose et de la durée d'exposition aux corticoïdes sur la survie.

Résultats

Parmi les 193 patients inclus, 186 (96.4%) étaient métastatiques et 43 (22.3%) recevaient une corticothérapie > 10 mg/j à l'initiation de la chimio-immunothérapie. L'indication principale était la présence de métastases cérébrales symptomatiques (25 patients soit 58.1% des indications). La dose journalière moyenne de corticoïdes était de 62.3 mg (\pm 42.9 mg). La SSP médiane du groupe sans corticoïdes était de 6.8 mois (IC95% 5.5 – 8.5 mois) et celle du groupe recevant une corticothérapie était de 4.11 mois (IC95% 2.73 – 5.4 mois). L'analyse multivariée ajustée sur les principaux facteurs de confusion ne retrouvait pas d'impact d'une corticothérapie systémique sur la SSP (HR = 1.31, IC95% 0.83 – 2.06, $p = 0.24$). En revanche la dose de corticoïdes affectait négativement la SSP (HR = 1.08, IC95% 1.01 – 1.16, $p = 0,01$, par 10 mg/j supplémentaires). Il n'y avait pas d'impact de la durée de corticothérapie sur la SSP (HR = 0.97, IC95% 0.79 – 1.18, $p = 0.76$, par mois supplémentaire sous corticoïdes).

Conclusion

La corticothérapie > 10 mg/j n'impacte pas la survie des patients traités par chimio-immunothérapie en première ligne d'un CBNPC avancé, mais des doses plus élevées sont associées à une moindre SSP. Des données prospectives et à plus large échelle sont nécessaires pour vérifier ces résultats et notamment connaître la dose maximale non délétère de corticothérapie sous chimio-immunothérapie.

Introduction

La prise en charge du CBNPC de stade avancé repose, en l'absence d'addiction oncogénique, sur l'administration d'immunothérapie par anti-PD1/PD-L1 associée à la chimiothérapie chez tous les patients^{8,9}, ou en monothérapie chez les patients avec un taux d'expression de PD-L1 > 50%¹⁷.

L'intérêt de l'association de la chimiothérapie aux ICI repose sur les propriétés immunologiques de la chimiothérapie, qui potentialiseraient les effets de l'immunothérapie, rendant ainsi leur association synergique¹⁹⁻²¹. Cela s'explique notamment par l'augmentation de l'expression de PD-L1 par la chimiothérapie²³, la diminution des lymphocytes T régulateurs circulants²¹, ou encore l'inhibition du recrutement des cellules myéloïdes suppressives, présentes sur le site tumoral et jouant un rôle immunosuppresseur via différents mécanismes²⁴.

Ce rationnel a conduit aux essais randomisés de phase 3 KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407, comparant la chimiothérapie standard seule à l'association Pembrolizumab-chimiothérapie en première ligne de traitement des CBNPC avancés^{8,9}. Ces études ayant montré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression sous chimio-immunothérapie, cette association est devenue le standard de prise en charge des CBNPC avancés sans addiction oncogénique en première ligne de traitement, à l'exception des patients avec expression de PD-L1 > 50% où le Pembrolizumab seul est également une option¹⁷.

Cependant, l'immunothérapie, de par son mécanisme d'action, est susceptible d'être affectée par l'administration de CS dont les effets immunosuppresseurs multiples sont connus³³⁻³⁵. Ainsi les patients recevant une corticothérapie > 10 mg/jour ont été exclus des essais avec ICI en monothérapie ou en association avec la

chimiothérapie^{8,9,13,17,37}. Plusieurs études observationnelles ont retrouvé une diminution de la SG et de la SSP en cas de traitement par CS > 10 mg/jour d'équivalent prednisone à l'initiation de l'immunothérapie, en particulier lorsque son indication était en rapport avec la néoplasie pulmonaire^{27-29,38}. Ces résultats sont nuancés par l'absence d'ajustement sur la présence de métastases cérébrales dans certaines études, constituant un facteur de confusion non négligeable^{28,38}.

Il n'existe pas de données étudiant réellement la relation dose-effet de la CS sur l'efficacité de l'immunothérapie, et il est donc aujourd'hui considéré qu'une corticothérapie > 10 mg/jour d'équivalent prednisone altère l'efficacité de l'immunothérapie seule. Néanmoins, l'usage d'une CS est souvent nécessaire pour traiter certaines complications du cancer bronchique, principalement en cas de métastases cérébrales symptomatiques³⁰ ou de dyspnée³². Selon les études, environ un quart des patients seraient concernés²⁷⁻²⁹.

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée sur l'impact d'une CS chez les patients traités par chimio-immunothérapie. Il est pourtant possible que cet impact soit moindre notamment parce que l'augmentation des lymphocytes T régulateurs induite par les corticoïdes^{33,34} pourrait être contrée par la chimiothérapie, qui diminue leur proportion²¹, et crée un environnement péri-tumoral immunogène^{24,26}. De plus, l'action antitumorale rapide de la chimiothérapie permettrait d'être actif sur la néoplasie le temps de diminuer les doses de corticothérapie et maintiendrait ainsi l'efficacité de la chimio-immunothérapie.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'administration d'une CS > 10 mg/jour au long cours à l'initiation de la chimio-immunothérapie altère l'évolution

oncologique des patients atteints d'un CBNPC de stade avancé en première ligne de traitement. Les objectifs secondaires étaient de rechercher l'existence d'une éventuelle relation dose-effet délétère ou durée-effet délétère de la corticothérapie sur la chimio-immunothérapie.

Méthodes

Patients

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique dans quatre centres du Nord de la France. Le recueil s'est étendu de Décembre 2020 à Juillet 2022. Les patients ont été identifiés à l'aide des logiciels de prescription de chimiothérapie des différents hôpitaux, permettant ainsi de recenser tous les patients ayant reçu au moins une injection de Carboplatine – Pemetrexed – Pembrolizumab, Cisplatine – Pemetrexed – Pembrolizumab, et Carboplatine – Paclitaxel – Pembrolizumab entre Avril 2019 et Décembre 2021.

Les patients étaient inclus s'ils avaient un CBNPC diagnostiqué au stade III non irradiable ou IV, et qu'ils étaient traités par chimio-immunothérapie en première ligne. Ils devaient avoir reçu au moins une injection du traitement. En cas d'addiction oncogénique ciblable en première ligne (EGFR, ALK, ROS) ils étaient inclus lorsqu'ils recevaient une chimio-immunothérapie après progression ou intolérance du traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (TKI).

Les patients ayant reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie antérieurement à la chimio-immunothérapie étaient exclus, à l'exception des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou une radio-chimiothérapie plus de six mois auparavant.

Les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de check-points (ex : Durvalumab après radio-chimiothérapie) pouvaient être inclus à condition de ne pas avoir

présenté de progression tumorale sous ce traitement. Afin de ne pas créer de facteur de confusion, nous avons exclu les patients présentant une maladie oligométastatique avec traitement local. En effet cette pratique ne fait l'objet d'aucune recommandation spécifique et se discute au cas par cas, un traitement par chimio-immunothérapie n'était pas préconisé pour cette situation dans tous les centres où l'inclusion a été réalisée.

Données recueillies

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli l'âge, le sexe, l'évaluation de l'état général selon l'OMS, son IMC et son pourcentage de perte de poids, et le statut tabagique (non-fumeur, tabagique actif, ou tabagique sevré en cas de sevrage > un an). La nécessité ou non d'une hospitalisation préalable au traitement était également notée. Concernant la néoplasie, les données recueillies étaient : l'anatomopathologie (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, indifférencié (NOS), ou autre), le statut PD-L1, l'existence d'une addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS, KRAS), le stade, et le nombre de sites métastatiques. La présence de métastases cérébrales était recherchée, ainsi que leur irradiation ou non. Les métastases osseuses étaient également recherchées. Nous avons recueilli le type de chimio-immunothérapie administré à chaque patient, la date de début de traitement, le statut à la première réévaluation tumorale, et la date de progression. Les toxicités d'intérêt étaient la neutropénie fébrile et les effets secondaires liés à l'immunothérapie. En cas de progression ou d'arrêt pour toxicité, le traitement reçu ultérieurement était recueilli.

Pour chaque patient, l'utilisation d'une CS était recherchée. En cas de traitement par corticoïdes, son indication, la dose d'équivalent prednisone à l'initiation de la chimio-

immunothérapie et à la première réévaluation tumorale, ainsi que sa date de début et de fin étaient notées. Étaient considérés comme « groupe corticothérapie » les patients recevant une CS journalière > 10 mg d'équivalent prednisone à l'initiation de la chimio-immunothérapie, pour une durée totale d'au moins 10 jours, quelle qu'en soit l'indication, à l'exception de la corticothérapie discontinuée administrée en prophylaxie des nausées et vomissements chimio-induits. Les patients recevant une dose de corticoïdes inférieure ou égale à 10 mg/jour d'équivalent prednisone étaient classés dans le groupe « pas de corticothérapie ».

Traitement et modalités de suivi

Selon les recommandations actuelles, les patients étaient traités par Carboplatine (AUC 6) – Paclitaxel (200 mg/m²) – Pembrolizumab (200 mg) en cas de CBNPC épidermoïde, et Carboplatine (AUC 5) – Pemetrexed (500 mg/m²) – Pembrolizumab (200 mg) ou Cisplatine (75 mg/m²) – Pemetrexed (500 mg/m²) – Pembrolizumab (200 mg), en cas de CBNPC non épidermoïde. Le choix du sel de platine dans ce contexte était fait en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) selon les antécédents du patient et les habitudes de prescription de chaque centre. Les injections étaient réalisées toutes les 3 semaines en Hôpital de Jour, précédées d'une réévaluation clinique et biologique.

Les patients recevant une corticothérapie étaient ainsi réévalués au minimum toutes les 3 semaines. La décroissance de la CS était laissée à la discrétion du clinicien, réalisée en général par paliers de 10 mg tous les 7 à 15 jours en l'absence de récurrence des symptômes pour lesquels la corticothérapie avait été prescrite. Le sevrage était précédé d'une réévaluation clinique.

La réévaluation tumorale s'effectuait tous les 3 à 4 cycles de chimio-immunothérapie ou plus tôt en cas de suspicion de progression de la maladie. Elle reposait sur la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal, d'une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) et éventuellement d'un TEP-scanner. Selon les recommandations actuelles, en l'absence de progression après les 4 premiers cycles d'induction, une maintenance par Pemetrexed (500 mg/m²) – Pembrolizumab (200 mg) toutes les 3 semaines dans les CBNPC non épidermoïdes et par Pembrolizumab (200 mg) toutes les 3 semaines dans les CBNPC épidermoïdes était réalisée, jusqu'à toxicité ou progression.

Critères de jugements

L'objectif de notre étude était de déterminer si la CS impactait l'évolution sous chimio-immunothérapie des patients atteints d'un CBNPC de stade avancé en première ligne de traitement. Le critère de jugement principal était la SSP, étant attendu que la corticothérapie n'était pas susceptible de modifier l'évolution sous les traitements ultérieurs autres que l'immunothérapie, et que l'évolution au-delà serait principalement liée à l'impact pronostic des raisons motivant la corticothérapie. La SSP était définie comme le temps écoulé entre le début du traitement et la progression tumorale ou le décès. Les critères de jugement secondaires étaient l'impact de la dose et de la durée cumulée d'exposition sur la SSP, ainsi que la SG, le taux de réponse au traitement, et la toxicité. La maladie tumorale était évaluée par les critères RECIST 1.1.

Analyses statistiques

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne +/- écart type lorsque de distribution normale, et médiane et distance inter-quartile (DIQ) lorsque de

distribution non normale. Les variables qualitatives sont décrites au moyen d'effectifs et pourcentages. Les variables continues n'ont pas été dichotomisées, mais une relation linéaire a été considérée dans leur relation au modèle multivarié principal. Toutefois, pour l'étude de l'impact de la dose de CS, il a été considéré une relation non linéaire entre cette dernière et l'impact sur la SSP, modélisée à l'aide de splines cubiques restreintes.

L'impact de la CS, ou de la dose de corticoïdes sur la survie globale a été étudié au moyen d'un modèle de Cox à risques proportionnels. L'impact de la durée d'exposition à la corticothérapie sur la survie a été étudié au moyen d'un modèle de Cox temps-dépendant pour contrôler le biais du temps d'immortalité³⁹. Les analyses ont été ajustées sur les facteurs de confusion suivants : l'âge, le statut OMS, le nombre de sites métastatiques, les métastases cérébrales, les métastases osseuses, le statut PD-L1 et l'anatomopathologie. Les hazard-ratios sont fournis avec les intervalles de confiance à 95%. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Éthique

L'étude réalisée, du fait de son caractère rétrospectif et limité aux données des dossiers, n'est pas régie par le code de Santé Publique et ne nécessitait pas d'accord préalable d'un Comité de Protection des Personnes. Une déclaration de traitement informatique a été réalisée auprès du Délégué à la Protection des Données du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille.

Résultats

Patients

291 patients ayant reçu une association Pembrolizumab – chimiothérapie ont été identifiés parmi 4 centres des Hauts-de-France, et 193 patients ont été inclus. Parmi les 98 patients non inclus, 79 n'étaient pas en première ligne de traitement, 13 présentaient une maladie oligo-métastatique irradiée, et 6 étaient porteurs d'une mutation EGFR mais avaient reçu une injection de chimio-immunothérapie avant réception des résultats de la biologie moléculaire, puis avaient ensuite été traités par TKI. Ces informations sont détaillées dans le Diagramme de flux (Figure 1).

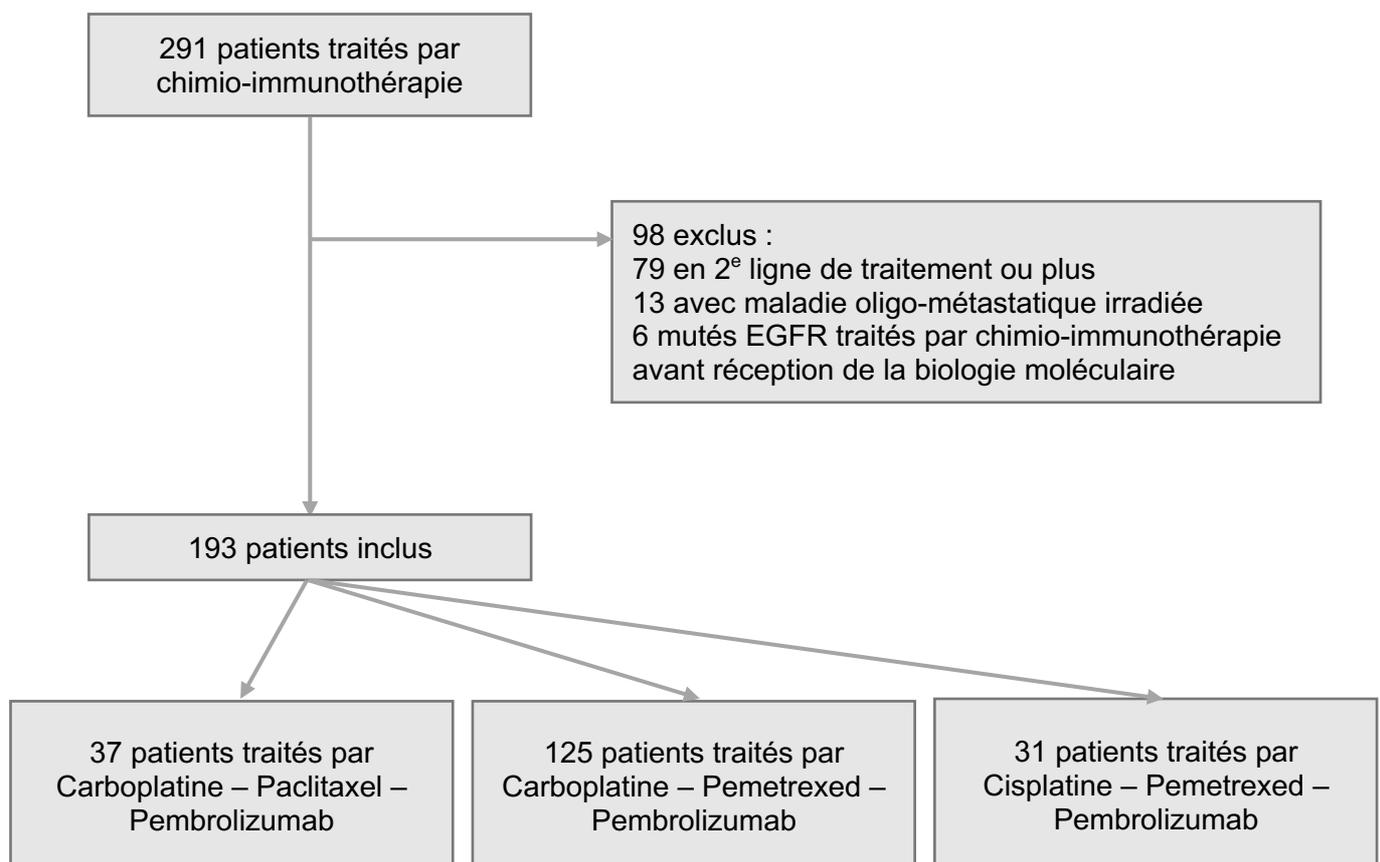


Figure 1 : Diagramme de flux des patients.

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le Tableau 1. La majorité de la population était des hommes (70.5%), et 92.2% des patients étaient tabagiques actifs ou sevrés. 85.5% de la population incluse était OMS 0 ou 1. Les adénocarcinomes représentaient 72% des cancers broncho-pulmonaires, et une addiction oncogénique était retrouvée chez 28.7% des patients, la plus fréquente étant la mutation KRAS (25.4%). Le PD-L1 était négatif chez 29.5% des patients, compris entre 1 et 49% chez 35.3% des patients, et supérieur à 50% chez 29.5% des patients. La quasi-totalité des patients étaient au stade métastatique (96.4%). Au total, 5 patients du groupe « sans corticoïdes » recevaient une corticothérapie inférieure ou égale à 10 mg/jour d'équivalent prednisone à l'initiation de la chimio-immunothérapie.

43 patients recevaient une corticothérapie > 10 mg/j d'équivalent prednisone à l'initiation de la chimio-immunothérapie, soit 22.3% de la population totale. La principale indication de la corticothérapie était la présence de métastases cérébrales symptomatiques (25 patients soit 58.1% des indications). Seules 6.9% des indications de la corticothérapie n'étaient pas en lien avec la néoplasie pulmonaire, et concernaient un antécédent de maladie inflammatoire (4.6%) ou une exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (2.3%). La dose moyenne journalière était de 62.3 mg (+/- 42.9 mg). La durée médiane de traitement était de 13.3 semaines (DIQ 7.2 – 21 semaines). A l'initiation de la chimio-immunothérapie, la durée moyenne d'exposition à la corticothérapie était de 5.7 semaines (+/- 4.5 semaines) (Tableau 2).

Dans la population recevant une CS, la proportion de patients non-fumeurs était de 14% (versus 4% dans le groupe sans corticothérapie). Les patients avec un OMS à 2 représentaient 23.3% de ce groupe (versus 11.3% dans le groupe sans corticothérapie). Le statut PD-L1 était négatif chez 18.6% des patients de ce groupe, et 27.9% d'entre eux avaient un PD-L1 compris entre 1 et 49%, versus 32.7% de PD-L1 négatif et 37.3% de PD-L1 compris entre 1 et 49% dans le groupe sans corticothérapie. Le PD-L1 était supérieur à 50% chez 41.9% des patients du groupe recevant une CS, et chez seulement 26% des patients ne recevant pas de corticoïdes. La proportion de patients hospitalisés avant initiation de la chimio-immunothérapie semblait plus importante dans le groupe traité par corticoïdes (90.7% versus 42.7% des patients sans corticothérapie). Les patients sous corticothérapie avaient plus de métastases cérébrales que le reste de la population (67.4% versus 24% dans le groupe sans corticothérapie). De même, leurs métastases cérébrales étaient plus fréquemment irradiées (62.8% des patients versus 6.7% des patients sans corticoïdes). Les 2 populations de patients semblent par ailleurs comparables sur les autres caractéristiques (Tableau 1).

Au cours du suivi, 89 décès ont été enregistrés. La durée médiane de suivi des patients sans évènement était de 10.3 mois (DIQ 7.8 – 13 mois).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients inclus

Caractéristiques	Patients sans corticothérapie (n = 150)	Patients avec corticothérapie (n = 43)	Population totale (n = 193)
Sexe , hommes, n (%)	109 (72.7)	27 (62.8)	136 (70.5)
Age , années, moyenne (+/- écart type)	63.1 (+/- 7.7)	60.7 (+/- 10.4)	62.3 (+/- 8.5)
Tabac , n (%)			
Actif	74 (49.3)	21 (48.8)	95 (49.2)
Sevré	67 (44.7)	16 (37.2)	83 (43)
Non-fumeur	6 (4)	6 (14)	12 (6.2)
Non connu	3 (2)	0	3 (1.6)
Statut OMS , n (%)			
0	40 (26.7)	7 (16.3)	47 (24.4)
1	92 (61.3)	26 (60.4)	118 (61.1)
2	17 (11.3)	10 (23.3)	27 (14)
3	1 (0.7)	0	1 (0.5)
IMC , n (%)			
< 18.5	17 (11.3)	2 (4.6)	19 (9.8)
18.5 – 30	102 (68)	34 (79.1)	136 (70.5)
> 30	31 (20.7)	7 (16.3)	38 (19.7)
Hospitalisation avant traitement , n (%)			
Oui	64 (42.7)	39 (90.7)	103 (53.4)
Histologie , n (%)			
Adénocarcinome	107 (71.3)	32 (74.4)	139 (72)
Carcinome épidermoïde	31 (20.7)	6 (14)	37 (19.2)
Autre	12 (8)	5 (11.6)	17 (8.8)
Addiction oncogénique , n (%)			
EGFR	3 (2)	0	3 (1.6)
ALK	2 (1.3)	0	2 (1)
KRAS	38 (25.4)	10 (23.3)	48 (24.9)
Autre ou absence	107 (71.3)	33 (76.7)	140 (72.5)
PD-L1 , n (%)			
< 1%	49 (32.7)	8 (18.6)	57 (29.5)
1 – 49%	56 (37.3)	12 (27.9)	68 (35.3)
> 50%	39 (26)	18 (41.9)	57 (29.5)
Non connu	6 (4)	5 (11.6)	11 (5.7)
Stade , n (%)			
III	7 (4.7)	0	7 (3.6)
IV	143 (95.3)	43 (100)	186 (96.4)
Nombre de sites métastatiques , n (%)			
0	7 (4.7)	0	7 (3.6)
1-2	90 (60)	28 (65.1)	118 (61.1)
> 2	53 (35.3)	15 (34.9)	68 (35.3)
Métastases , n (%)			
Cérébrales	36 (24)	29 (67.4)	65 (33.7)
Dont irradiées	10 (6.7)	27 (62.8)	37 (19)
Osseuses	63 (42)	18 (41.9)	81 (41.9)

Tableau 2 : Modalités de prescription de la corticothérapie

Caractéristiques	Patients sous corticothérapie > 10 mg/j
Nombre, n	43
Indication, n (%)	
Métastase cérébrale	25 (58.1)
Métastase osseuse	4 (9.3)
Compression médullaire	3 (7)
Adénopathies compressives	3 (7)
Lymphangite carcinomateuse	3 (7)
Méningite carcinomateuse	2 (4.6)
ATCD inflammatoire	2 (4.6)
Exacerbation de BPCO	1 (2.3)
Dose, mg/j, moyenne (+/- écart type)	62.3 (+/- 42.9)
Durée de traitement avant chimio-immunothérapie, semaines, moyenne (+/- écart type)	5.7 (+/- 4.5)
Durée totale de traitement, semaines, médiane (distance interquartile)	13.3 (7.2 – 21)

Survie sans progression et impact de la corticothérapie

Dans la population totale, la médiane de SSP était de 5.85 mois (IC95% 5.06 – 7.36 mois). La SSP était de 75% (IC95% 69.2 – 81.4%) à 3 mois, 49.8% (IC95% 43.1 – 57.5%) à 6 mois, et 26.7% (IC95% 20.5 – 34.7%) à 12 mois. Dans le groupe n'ayant pas reçu de corticoïdes, la médiane de SSP était de 6.8 mois (IC95% 5.5 – 8.5 mois), versus 4.11 mois (IC95% 2.73 – 5.4 mois) dans le groupe traité par corticoïdes.

Après ajustement, l'analyse multivariée ne retrouve pas de différence statistiquement significative de SSP entre le groupe corticothérapie et le groupe sans corticothérapie (HR = 1.31, IC95% 0.83 – 2.06, p = 0.24) (Figure 2).

En revanche, la dose de corticoïdes reçue était associée à une SSP moindre (HR = 1.08, IC95% 1.01 – 1.16, p = 0.01 pour chaque augmentation de 10 mg de la dose journalière) (Figure 3). L'analyse par splines cubiques restreintes montrait une relation non linéaire entre la dose reçue et le surrisque de décès ou de

progression ajusté sur les facteurs de confusion. Des posologies comprises entre 10 et 60 mg/j n'étaient pas associées à une augmentation du risque d'évènement après ajustement (HR = 1.05, IC95% 0.69 – 1.62, par 10 mg supplémentaires) (Figure 3). Cependant, entre 60 et 120 mg/j, le risque augmentait significativement (HR ajusté = 3.29, IC95% 2.01 – 5.39, par 10 mg supplémentaires), de même qu'au-delà de 120 mg/j (HR ajusté = 3.84, IC95% 2.16 – 6.85) (Figure 3). Cette relation non linéaire était retrouvée quelque soit la présence de métastases cérébrales (Figure 4).

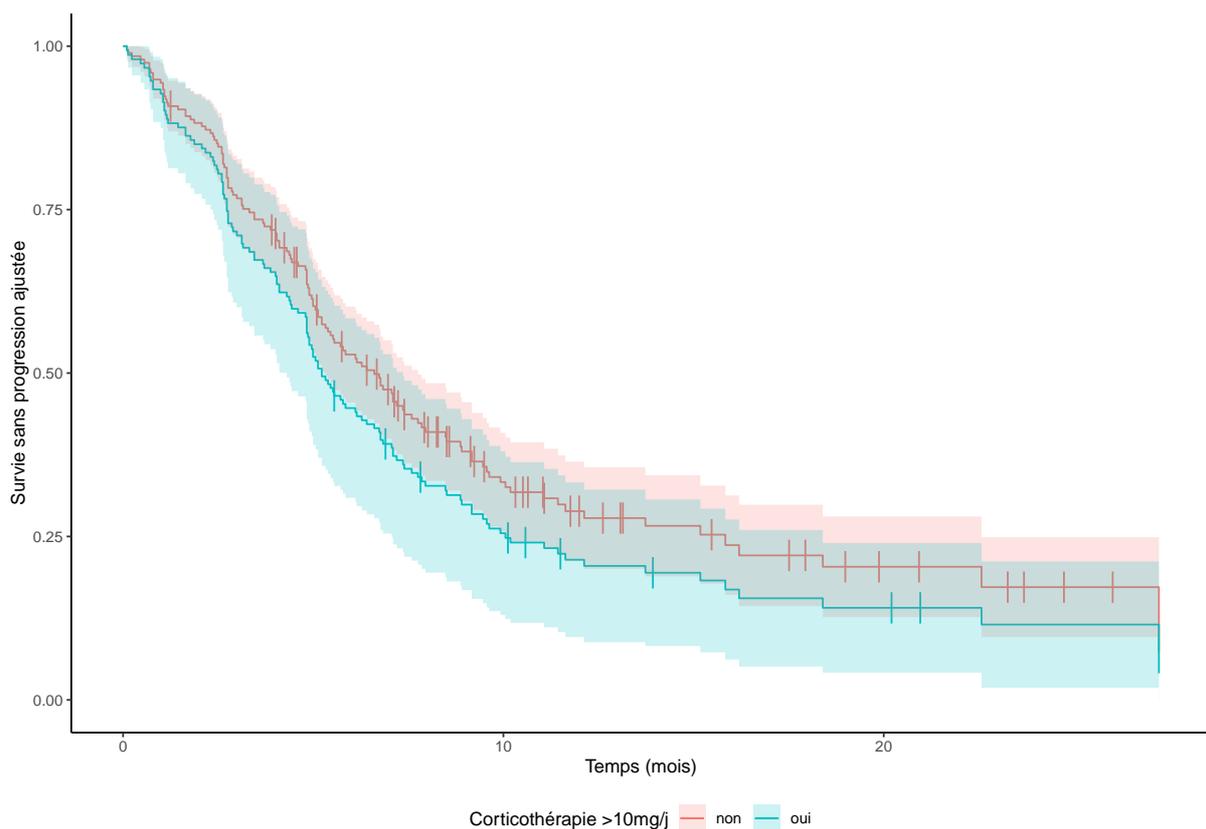


Figure 2 : Courbes de survie sans progression du groupe traité par corticoïdes et du groupe non traité par corticoïdes. Résultats ajustés en analyses multivariées sur : statut OMS, âge, nombre de sites métastatiques, métastases cérébrales, métastases osseuses, statut PD-L1, anatomopathologie

La durée d'exposition à la corticothérapie n'avait quant à elle pas d'impact significatif sur la SSP : hazard ratio à 0.97 (IC95% 0.79 – 1.18, p = 0.76) par mois supplémentaire sous corticoïdes (modèle de Cox temps dépendant) (Figure 3).

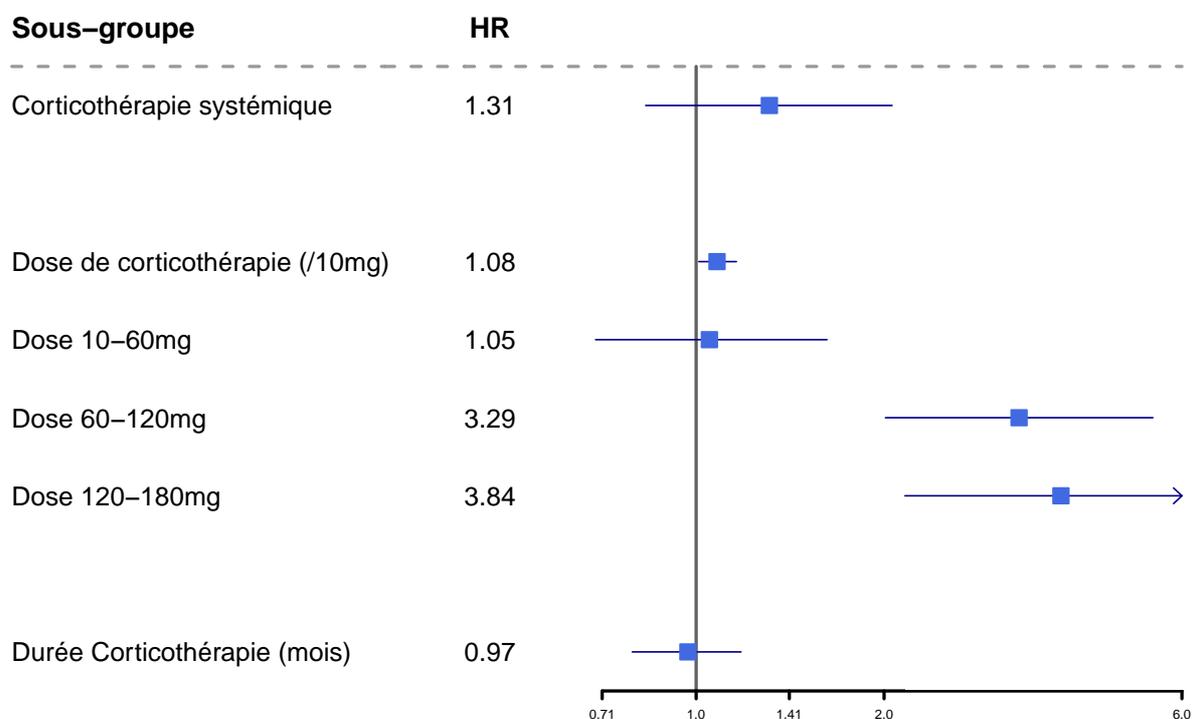


Figure 3 : Graphique en forêt représentant l'effet de la corticothérapie systémique > 10 mg/j, de sa dose et de sa durée sur la survie sans progression. Hazard Ratios ajustés en analyses multivariées sur : statut OMS, âge, nombre de sites métastatiques, métastases cérébrales, métastases osseuses, statut PD-L1, anatomopathologie

Survie globale et impact de la corticothérapie

La survie globale médiane dans la population totale était de 15.1 mois (IC95% 13.2 – 16.7 mois). A 6 mois de l'initiation du traitement, la survie globale était de 74.1% (IC95% 68.1 – 80.6%). Elle était de 60% (IC95% 52.9 – 68%) à 12 mois, et 36.6% (IC95% 27.8 – 48.3%) à 18 mois de l'initiation de la chimio-immunothérapie.

Dans la population sans corticothérapie, la médiane de survie globale était de 15.5 mois (IC95% 13.7 – 22.2 mois), versus 14.49 mois dans la population recevant une corticothérapie > 10 mg/jour d'équivalent prednisone (IC95% 5.78 mois – non atteint).

L'analyse multivariée, ajustée sur les mêmes facteurs de confusion que la SSP (statut OMS, âge, nombre de sites métastatiques, métastases cérébrales, métastases osseuses, statut PD-L1, anatomopathologie), ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (HR = 1.43, IC95% 0.81 – 2.52, $p = 0.22$).

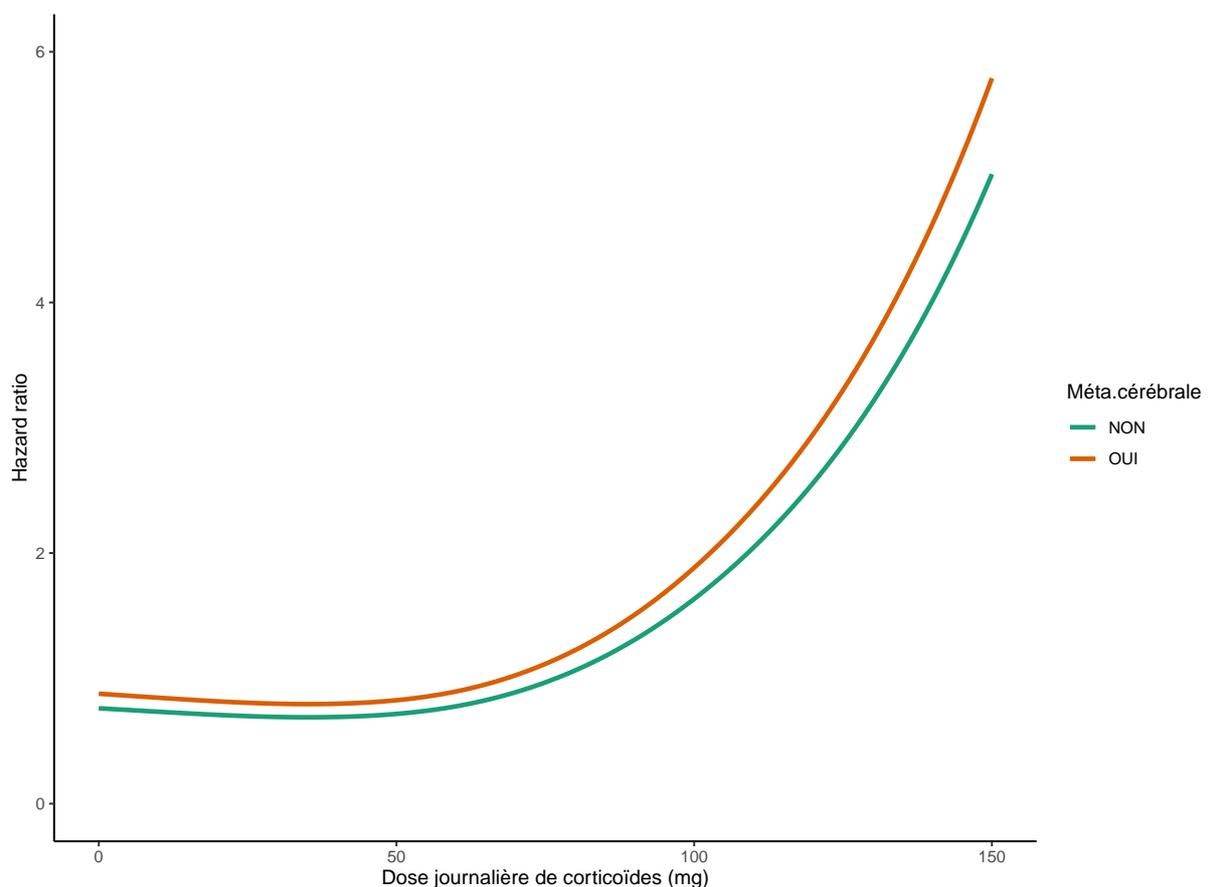


Figure 4 : Relation entre la dose de corticoïdes et le surrisque de progression ou de décès selon la présence de métastases cérébrales. Courbes ajustées en analyses multivariées sur : statut OMS, âge, nombre de sites métastatiques, métastases osseuses, statut PD-L1, anatomopathologie

Taux de réponse à la première réévaluation tumorale

Chez les patients du groupe sans corticothérapie, 50% (75 patients) étaient en réponse à la première réévaluation tumorale, 23.3% (35 patients) en stabilité, et 18% (27 patients) avaient progressé. 13 patients (8.7%) sont décédés avant la première réévaluation tumorale.

Dans le groupe ayant reçu une corticothérapie > 10 mg/j, 37.2% des patients étaient en réponse (16 patients), 20.9% (9 patients) en stabilité, et 25.6% (11 patients) en progression tumorale. 7 patients (16.3%) sont décédés avant leur première réévaluation tumorale.

Toxicité

Les différentes toxicités sont présentées dans le Tableau 3.

Le taux de neutropénies fébriles était de 10.9% dans la population totale (10% dans le groupe sans CS, 14% dans le groupe recevant une CS).

Les irAE semblaient aussi fréquents dans les deux groupes, et concernaient 15.3% des patients non traités par corticoïdes et 20.8% des patients traités par corticoïdes.

Les atteintes les plus fréquentes des irAE étaient cutanées (5.7% de la population totale), pulmonaires (3.6% de pneumopathies interstitielles diffuses immuno-induites dans la population totale), et thyroïdiennes (2.6% des patients). Un seul patient recevant une CS a présenté une pneumopathie interstitielle diffuse immuno-induite, versus 6 patients dans le groupe n'ayant pas reçu de CS.

Le taux d'arrêt de la chimio-immunothérapie pour toxicité était similaire entre les deux groupes ; il était de 10% chez les patients non traités par corticoïdes, et de 9.3% chez les patients traités par corticoïdes. Les deux principales toxicités motivant l'arrêt du traitement étaient les neutropénies fébriles pour 2% de la population totale

(2% des patients n'ayant pas reçu de CS, 2.3% des patients traités par corticoïdes), et les irAE pour 6.2% de la population totale (6% des patients du groupe non traité par corticoïdes, 7% des patients traités par corticoïdes).

Tableau 3 : Toxicités de la chimio-immunothérapie chez les patients inclus

Toxicité	Patients sans corticothérapie (n = 150)	Patients avec corticothérapie (n = 43)	Population totale (n = 193)
Neutropénie fébrile, n (%)	15 (10)	6 (14)	21 (10.9)
irAE, n (%)			
Cutané	8 (5.3)	3 (7)	11 (5.7)
Hépatique	0	2 (4.6)	2 (1)
Thyroïde	3 (2)	2 (4.6)	5 (2.6)
Diabète	0	1 (2.3)	1 (0.5)
Pneumopathie interstitielle diffuse	6 (4)	1 (2.3)	7 (3.6)
Encéphalite	2 (1.3)	0	2 (1)
Colite	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Gastrite	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Rhumatologique	2 (1.3)	0	2 (1)
Aucun	127 (84.7)	34 (79.1)	161 (83.5)
Toxicité motivant l'arrêt du traitement, n (%)			
Neutropénie fébrile	3 (2)	1 (2.3)	4 (2)
irAE	9 (6)	3 (7)	12 (6.2)
Aplasie	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Rénale	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Vomissements	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Aucune	135 (90)	39 (90.7)	174 (90.2)

III. DISCUSSION

Dans notre population de patients avec CBNPC avancés traités en soins courants, l'analyse ajustée sur les facteurs de confusion ne met pas en évidence de différence significative de survie sans progression entre la population traitée par corticothérapie > 10 mg /jour et la population n'ayant pas reçu de corticothérapie, ou ayant reçu une dose inférieure ou égale à 10 mg /jour (HR = 1.31, IC95% 0.83 – 2.06, p = 0.24).

A notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à l'effet d'une corticothérapie sur l'évolution sous chimio-immunothérapie dans le cancer du poumon.

La proportion de patients sous corticoïdes dans notre population était similaire à celles retrouvées dans les études ayant analysé l'impact des corticoïdes sur l'immunothérapie seule^{27-29,38}. Nous avons en effet 22.3% de patients sous corticoïdes, l'étude de Arbour et al. en recensait 14%²⁷, celle de Ricciuti et al. en recensait 14.3%²⁸, et celle de De Giglio et al. 16%³⁸. 46.3% des patients de l'étude de Skribek et al.²⁹ avaient reçu une corticothérapie, mais ce pourcentage plus élevé est probablement expliqué par le fait qu'ils aient inclus également les patients sous corticothérapie pour le traitement d'un irAE.

Nous avons décidé de classer les patients recevant une corticothérapie journalière inférieure ou égale à 10 mg d'équivalent prednisone dans le groupe « pas de corticoïdes ». Ce choix se justifie par le fait que le seuil de 10 mg /jour soit classiquement celui à partir duquel les patients sont exclus des essais cliniques.

C'est également ce seuil qui a été choisi dans les études de Arbour et al., Ricciuti et al., De Giglio et al., et Skribek et al.^{27-29,38}. Nous rappelons que dans notre étude,

seuls 5 patients avaient reçu une corticothérapie journalière inférieure ou égale à 10 mg. Cet effectif est trop faible pour en analyser les données séparément du groupe « pas de corticothérapie ».

Par ailleurs les études de Ricciuti et al. et De Giglio et al. semblaient suggérer que seuls les patients sous corticoïdes pour une indication reliée au cancer du poumon présentaient une survie altérée sous immunothérapie^{28,38}. Dans notre population, la grande majorité des patients recevait une CS pour une indication en lien avec le CBNPC. Il ne nous a donc pas semblé statistiquement pertinent d'analyser si l'impact de la corticothérapie sur la chimio-immunothérapie différait selon que son indication soit reliée à la néoplasie pulmonaire ou non, du fait d'un manque de puissance anticipable. Ainsi, la question de l'impact de la corticothérapie dans les indications non oncologiques, et notamment en cas d'irAE sous chimio-immunothérapie, n'a pas été explorée.

Les travaux de Arbour et al., Ricciuti et al., De Giglio et al., et Skribek et al. retrouvaient une diminution de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients recevant une corticothérapie journalière > 10 mg d'équivalent prednisone^{27-29,38}. Nos résultats suggèrent que la corticothérapie n'impacterait l'évolution oncologique sous chimio-immunothérapie qu'à partir de doses plus élevées (60 mg /jour environ). Cette différence d'impact est possiblement expliquée par les effets immunologiques de la chimiothérapie et la synergie de l'association chimio-immunothérapie¹⁹⁻²¹, toutefois il est important de noter que les facteurs de confusion associés à la CS n'ont pas été pris en compte de façon similaire dans ces études et dans la nôtre, notamment du fait de l'absence d'ajustement sur la présence de métastases cérébrales ou osseuses dans les études de Ricciuti et al. et De Giglio

et al.^{28,38}, ou sur le PD-L1 dans les études de Arbour et al. et De Giglio et al.^{27,38}.

Dans notre étude, la plupart des patients du groupe corticothérapie (93%) recevaient une CS pour une indication liée au cancer du poumon, avec un pronostic moins bon^{28,38}. En comparaison au groupe n'ayant pas reçu de corticoïdes, ces patients étaient en effet plus souvent hospitalisés avant initiation de la chimio-immunothérapie (90.7% versus 42.7%), étaient plus fréquemment OMS 2 (23.3% versus 11.3%), et avaient plus de métastases cérébrales (67.4% versus 24%). Ces facteurs de confusion, n'ayant pas toujours été pris en compte dans les études s'étant intéressées à l'impact de la CS sur l'immunothérapie, peuvent avoir biaisé les résultats de ces dernières.

Dans notre étude, les patients traités par corticoïdes avaient un statut PD-L1 souvent plus élevé que les patients du groupe sans CS, avec 41.9% des patients ayant un statut PD-L1 > à 50%, contre 26% des patients dans le groupe n'ayant pas reçu de corticoïdes. Cette différence est sans conséquence sur nos résultats, ajustés sur le PD-L1. Elle peut être le fruit d'une fluctuation d'échantillonnage, mais pourrait également traduire une préférence dans le maintien d'un projet de chimio-immunothérapie plutôt qu'une chimiothérapie seule malgré la corticothérapie chez le clinicien en cas de PD-L1 élevé.

Nos résultats montrent une augmentation du risque de progression ou de décès à chaque augmentation de la dose journalière de corticoïdes. Cette relation dose-effet délétère n'était pas linéaire, et était particulièrement significative à partir de 60 mg /jour, et ce après ajustement sur les facteurs de confusion, et notamment quelque soit la présence de métastases cérébrales. En revanche, la durée de la corticothérapie n'avait pas d'impact sur l'évolution de la survie sans progression, et

ce malgré l'utilisation d'un modèle de Cox temps-dépendant pour cette analyse, permettant de contrôler le biais du temps d'immortalité.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude ayant réalisé ces analyses ; les travaux de Arbour et al., Ricciuti et al., De Giglio et al., et Skribek et al. ayant uniquement porté sur l'effet de la CS > 10 mg /jour sur l'évolution oncologique sous immunothérapie, et non sur la relation dose-effet délétère ou durée-effet délétère de celle-ci^{27-29,38}.

La plupart des études sur la CS étant observationnelles et rétrospectives, les interrogations concernant l'immunosuppression cortico-induite ne sont pas toutes levées. Nous ne savons notamment pas précisément si celle-ci dépend majoritairement de la dose reçue ou de la durée du traitement. La plupart des données disponibles sur les effets de la corticothérapie concernent les pathologies rhumatologiques, et suggèrent que l'immunosuppression cortico-induite serait principalement liée à la dose administrée. Da Silva et al. retrouvaient par exemple que le risque infectieux sous CS augmentait avec sa dose et sa durée, mais restait faible en cas de posologies inférieures ou égales à 10 mg /jour, même en cas de durées de traitement prolongées⁴⁰. De même, dans une revue de la littérature réalisée par Youssef et al. en 2016, il semblait clairement établi que le risque d'infections sévères ou opportunistes (zona, tuberculose, pneumocystose) augmentait avec la dose de CS⁴¹. La durée de traitement par corticoïdes jouerait également un rôle dans le risque infectieux mais celui-ci n'est toujours pas bien défini⁴¹.

La dose et la durée de CS augmentant significativement le risque infectieux restent donc à l'heure actuelle controversées. Afin de mieux comprendre l'immunosuppression cortico-induite, il pourrait être intéressant de faire des analyses

« dose intensité », prenant en compte à la fois la dose et la durée de la corticothérapie.

Il est à noter que la médiane de survie globale dans notre population totale était comparable à celle des patients traités par chimio-immunothérapie dans l'essai de phase 3 KEYNOTE-407, où les patients avec corticothérapie > 10 mg /jour avait été exclus. En effet la médiane de survie globale était de 15.1 mois (IC95% 13.2 – 16.7 mois) dans notre étude, et de 17.1 mois (IC95% 14.4 – 19.9 mois) dans l'étude de Paz Ares et al.⁴². La médiane de survie globale était quant à elle de 22 mois (IC95% 19.5 – 25.2 mois) dans l'essai KEYNOTE-189⁴³.

Notre médiane de survie sans progression semble légèrement inférieure à celles de ces essais : elle est en effet de 5.85 mois (IC95% 5.06 – 7.36 mois) dans notre population totale, alors qu'elle était de 8.8 mois (IC95% 7.6 – 9.2 mois) chez les patients traités par chimio-immunothérapie dans l'étude KEYNOTE-189⁸ et de 6.4 mois (IC95% 6.2 – 8.3 mois) dans le groupe chimio-immunothérapie de l'étude KEYNOTE-407⁹.

Dans notre étude, le taux de réponse à la première réévaluation tumorale dans le groupe traité par corticoïdes était de 37.2%. Ce taux est également légèrement inférieur à ceux des patients traités par chimio-immunothérapie dans les essais de Gandhi et al. (47.6%, IC95% 42.6 – 52.5%)⁸ et Paz ares et al. (57.9%, IC95% 51.9 – 63.8%)⁹.

Ces différences de résultats peuvent toutefois être nuancées par le fait que ces essais n'aient inclus que des patients ayant un statut OMS 0 ou 1, et n'ayant pas de métastases cérébrales symptomatiques.

Par ailleurs, concernant la fréquence et la gravité des toxicités de la chimio-immunothérapie, nos résultats ne mettent pas en évidence de différence en termes de neutropénie fébrile ou d'irAE entre les deux groupes de patients.

Dans les études KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407, on notait respectivement 22.7% et 28.8% d'irAE chez les patients du groupe chimio-immunothérapie^{8,9}. Nous retrouvons des chiffres légèrement inférieurs, avec 16.5% d'irAE dans notre population totale. Il faut toutefois rappeler que notre étude étant rétrospective et en vie réelle, les irAE ont pu être sous-estimés. De plus, la SSP étant plus courte dans notre étude que dans ces essais, il est possible que nous retrouvions un taux d'irAE inférieur en raison d'une plus courte durée d'exposition à l'immunothérapie dans notre population.

Les toxicités justifiant l'arrêt de la chimio-immunothérapie concernaient respectivement 13.8% et 13.3% des patients des études KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407^{8,9}. Dans notre population totale, ce taux est de 9.8%.

Les neutropénies fébriles concernaient 10.9% de notre population totale et constituaient, avec les irAE, les deux principales causes d'arrêt de la chimio-immunothérapie pour toxicité. Nous ne disposons pas de cette information dans les études de Gandhi et al. et Paz Ares et al., mais il était précisé que le pourcentage de neutropénies fébriles était plus élevé dans le groupe chimio-immunothérapie que dans le groupe contrôle dans l'essai KEYNOTE-189^{8,9}.

Notre étude a plusieurs forces. D'abord l'effectif de population permettant une analyse multivariée et des estimations précises. Ensuite, son caractère multicentrique permettant de limiter l'effet centre et l'obtention d'une population représentative de la vie réelle. Nous avons également limité au maximum les critères

d'exclusion afin de pouvoir extrapolier nos résultats à une plus grande partie de la population. Par ailleurs, l'analyse multivariée avec ajustement sur les facteurs de confusion majeurs renforce la crédibilité des résultats, et est la première de cette nature sur cette question. De plus, cette étude est la première à notre connaissance à analyser la relation dose-effet délétère de la corticothérapie, le seul seuil que nous ayons retrouvé dans la littérature étant toujours celui de 10 mg /jour. L'analyse en modélisation non linéaire permet en outre d'illustrer la complexité de cette relation dose-effet. Enfin, l'utilisation d'un modèle de Cox temps dépendant a permis d'étudier la relation sur la durée d'exposition aux corticoïdes sans s'exposer au biais du temps d'immortalité.

Notre étude a plusieurs limites, notamment en raison de son caractère rétrospectif, ayant pu engendrer une perte de données lors du recueil, mais aussi en raison de la gestion imparfaite des données manquantes, puisque nous n'avons pas réalisé d'imputation multiple. La date d'arrêt de la CS était notamment parfois incertaine d'après la relecture des courriers.

De plus, nous avons étudié l'impact de la dose de corticoïdes uniquement à l'introduction de la chimio-immunothérapie, et cela ne reflète pas la décroissance généralement réalisée au cours du suivi. Nous rappelons également que nous n'avons pas cherché à reproduire l'analyse sur l'impact de l'indication de la CS, compte tenu du très faible nombre de patients recevant des corticoïdes pour une indication non oncologique. Nous n'avons pas non plus analysé l'impact d'un traitement local, telle qu'une radiothérapie, sur la cause de la corticothérapie, ni si les patients ayant pu en bénéficier avaient un meilleur pronostic. Par ailleurs, nos résultats n'ont pas été ajustés sur l'antécédent d'hospitalisation avant initiation de la chimio-immunothérapie, pourtant plus fréquent dans le groupe corticothérapie et

corrélé à un moins bon pronostic^{44,45}. Enfin, la survie sans progression était estimée sur la base d'évaluation en local et non en revue centralisée, et est donc potentiellement fausse, bien que pragmatique.

Notre travail pourrait avoir plusieurs implications à l'avenir, mais des études prospectives et à plus large échelle seront au préalable nécessaires pour confirmer nos résultats et déterminer la dose maximale non délétère de corticoïdes sous chimio-immunothérapie.

De telles données permettraient de ne pas contre indiquer à tort la chimio-immunothérapie aux patients atteints d'un CBNPC avancé sous corticothérapie à faible ou moyenne dose, d'autant plus lorsqu'une décroissance rapide de celle-ci est attendue sous traitement. En revanche, il pourrait être licite de proposer un autre traitement antitumoral aux patients recevant de fortes doses de corticoïdes, sans décroissance attendue, et de leur réserver l'immunothérapie pour une éventuelle ligne ultérieure si le sevrage a pu être établi.

Par ailleurs dans le domaine de la recherche, si d'autres études confirmaient nos résultats, se poserait également la question de ne plus systématiquement exclure des essais à venir les patients recevant une CS supérieure à 10 mg /jour.

IV. CONCLUSION

Une corticothérapie systémique supérieure à 10 mg /jour d'équivalent prednisone seule ne semble pas diminuer la survie des patients traités par chimio-immunothérapie en première ligne d'un CBNPC avancé. En revanche, des doses plus élevées, notamment au-delà de 60 mg /jour, sont associées à une diminution de la SSP.

Nos résultats méritent d'être confirmés par des études prospectives et de plus grande ampleur, afin de définir la stratégie thérapeutique la plus adaptée aux patients recevant une corticothérapie journalière.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon. Accessed April 30, 2023. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>
2. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221
3. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Society for Medical Oncology*. Published online 2020.
4. Ferrara MG, Di Noia V, D'Argento E, et al. Oncogene-Addicted Non-Small-Cell Lung Cancer: Treatment Opportunities and Future Perspectives. *Cancers*. 2020;12(5):1196. doi:10.3390/cancers12051196
5. Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l'engagement d'un programme pilote. Haute Autorité de Santé. Accessed April 30, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312901/en/depistage-du-cancer-du-poumon-la-has-recommande-l-engagement-d-un-programme-pilote
6. La recherche sur les cancers du poumon | Institut Curie. Accessed April 30, 2023. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-recherche-sur-les-cancers-du-poumon>
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
10. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer: Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016;21(5):821-833. doi:10.1111/resp.12789
11. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune Checkpoint Inhibitors: Making Immunotherapy a Reality for the Treatment of Lung Cancer. *Cancer Immunology Research*. 2013;1(2):85-91. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0078
12. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2018;154(6):1416-1423. doi:10.1016/j.chest.2018.08.1048

13. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
14. Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346
15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
16. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
18. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824
19. Ghansah T, Vohra N, Kinney K, et al. Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(6):1083-1091. doi:10.1007/s00262-013-1407-9
20. Geary SM, Lemke CD, Lubaroff DM, Salem AK. The Combination of a Low-Dose Chemotherapeutic Agent, 5-Fluorouracil, and an Adenoviral Tumor Vaccine Has a Synergistic Benefit on Survival in a Tumor Model System. Ulasov I, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e67904. doi:10.1371/journal.pone.0067904
21. Roselli M, Cereda V, Di Bari MG, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *Oncol Immunology*. 2013;2(10):e27025. doi:10.4161/onci.27025
22. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):15-25. doi:10.1038/cdd.2013.67
23. Grabosch S, Bulatovic M, Zeng F, et al. Cisplatin-induced immune modulation in ovarian cancer mouse models with distinct inflammation profiles. *Oncogene*. 2019;38(13):2380-2393. doi:10.1038/s41388-018-0581-9
24. Wang Z, Till B, Gao Q. Chemotherapeutic agent-mediated elimination of myeloid-derived suppressor cells. *Oncol Immunology*. Published online June 16, 2017:e1331807. doi:10.1080/2162402X.2017.1331807

25. Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr2CD11b2 cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. *CANCER CELL*. Published online 2004.
26. Lesterhuis WJ, Punt CJA, Hato SV, et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011;121(8):3100-3108. doi:10.1172/JCI43656
27. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2018;36(28):2872-2878. doi:10.1200/JCO.2018.79.0006
28. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *JCO*. 2019;37(22):1927-1934. doi:10.1200/JCO.19.00189
29. Skribek M, Rounis K, Afshar S, et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non–small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2021;145:245-254. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.012
30. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):103-114. doi:10.1007/s11060-009-0057-4
31. Wang XS, Shi Q, Williams LA, et al. Inflammatory cytokines are associated with the development of symptom burden in patients with NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010;24(6):968-974. doi:10.1016/j.bbi.2010.03.009
32. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al. Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016;52(1):8-16.e1. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.10.023
33. Libert C, Dejager L. How Steroids Steer T Cells. *Cell Reports*. 2014;7(4):938-939. doi:10.1016/j.celrep.2014.04.041
34. Bereshchenko O, Coppo M, Bruscoli S, et al. GILZ Promotes Production of Peripherally Induced Treg Cells and Mediates the Crosstalk between Glucocorticoids and TGF- β Signaling. *Cell Reports*. 2014;7(2):464-475. doi:10.1016/j.celrep.2014.03.004
35. Fauci AS. Mechanisms of Corticosteroid Action on Lymphocyte Subpopulations.
36. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *JCO*. 2021;39(36):4073-4126. doi:10.1200/JCO.21.01440

37. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
38. De Giglio A, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of Intercurrent Introduction of Steroids on Clinical Outcomes in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients under Immune-Checkpoint Inhibitors (ICI). *Cancers*. 2020;12(10):2827. doi:10.3390/cancers12102827
39. In J, Lee DK. Survival analysis: part II – applied clinical data analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(5):441-457. doi:10.4097/kja.19183
40. Da Silva JAP. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(3):285-293. doi:10.1136/ard.2005.038638
41. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016;42(1):157-176. doi:10.1016/j.rdc.2015.08.004
42. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(10):1657-1669. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.015
43. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2020;38(14):1505-1517. doi:10.1200/JCO.19.03136
44. Durbin S, Zubiri L, Niemierko A, et al. Clinical outcomes of patients with stage IV cancer receiving immune checkpoint inhibitors in the inpatient setting. *JCO*. 2019;37(15_suppl):6634-6634. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6634
45. Roborel De Climens F, Chouaid C, Poulet C, et al. Salvage Immunotherapy With Pembrolizumab in Patients Hospitalized for Life-Threatening Complications of NSCLC. *JTO Clinical and Research Reports*. 2021;2(5):100147. doi:10.1016/j.jtocrr.2021.100147

AUTEURE : Nom : ROBOUBI

Prénom : Amytis

Date de soutenance : 16 Juin 2023

Titre de la thèse : Impact de la corticothérapie sur l'évolution sous chimio-immunothérapie chez les patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé en première ligne de traitement

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + FST/option : DES Pneumologie, FST Maladies allergiques

Mots-clés : cancer bronchique, chimio-immunothérapie, corticothérapie, survie

Introduction

La corticothérapie affecte négativement la survie des patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé sous immunothérapie mais son impact sous chimio-immunothérapie n'est pas connu. Notre objectif était d'évaluer l'impact d'une corticothérapie systémique sur la survie sous chimio-immunothérapie.

Méthodes

Étude rétrospective multicentrique, incluant tous les patients atteints d'un CBNPC de stade III non irradiable ou IV, en première ligne de traitement par chimio-immunothérapie. Une corticothérapie au long cours journalière supérieure à 10 mg à l'initiation du traitement était considérée significative. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), ajustée sur les principaux facteurs de confusion : performance status, âge, nombre de sites métastatiques, présence de métastases cérébrales ou osseuses, histologie et taux d'expression de PDL1. Les analyses ont aussi exploré l'impact de la dose et de la durée d'exposition aux corticoïdes sur la survie.

Résultats

Parmi les 193 patients inclus, 186 (96.4%) étaient métastatiques et 43 (22.3%) recevaient une corticothérapie > 10 mg/j à l'initiation de la chimio-immunothérapie. L'indication principale était la présence de métastases cérébrales symptomatiques (25 patients soit 58.1% des indications). La dose journalière moyenne de corticoïdes était de 62.3 mg (\pm 42.9 mg). La SSP médiane du groupe sans corticoïdes était de 6.8 mois (IC95% 5.5 – 8.5 mois) et celle du groupe recevant une corticothérapie était de 4.11 mois (IC95% 2.73 – 5.4 mois). L'analyse multivariée ajustée sur les principaux facteurs de confusion ne retrouvait pas d'impact d'une corticothérapie systémique sur la SSP (HR = 1.31, IC95% 0.83 – 2.06, p = 0.24). En revanche la dose de corticoïdes affectait négativement la SSP (HR = 1.08, IC95% 1.01 – 1.16, p = 0,01, par 10 mg/j supplémentaires). Il n'y avait pas d'impact de la durée de corticothérapie sur la SSP (HR = 0.97, IC95% 0.79 – 1.18, p = 0.76, par mois supplémentaire sous corticoïdes).

Conclusion

La corticothérapie > 10 mg/j n'impacte pas la survie des patients traités par chimio-immunothérapie en première ligne d'un CBNPC avancé, mais des doses plus élevées sont associées à une moindre SSP. Des données prospectives et à plus large échelle sont nécessaires pour vérifier ces résultats et notamment connaître la dose maximale non délétère de corticothérapie sous chimio-immunothérapie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT, Madame la Docteure Soraya BORDIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément GAUVAIN