

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 janvier 2022

Par Mr Pierre NISSET, né le 7 juillet 1992 à Valenciennes

Prise en charge du cancer du poumon : Impact des immunothérapies et état des lieux du dépistage en France suite à la pandémie de coronavirus

Membres du jury :

Président de Jury : Carnoy Christophe, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directrice de Thèse : Pinçon Claire, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie Université de Lille

Membres extérieurs :

Godard Sarah, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Biologiste chez Synlab

Boitte Merwann, Docteur en Pharmacie, MSL chez Astrazeneca



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

Année 2019-2020 (mise à jour 24 janvier 2020)

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Cette thèse marque la fin de mes études de Pharmacie qui se seront finalement étalées sur plus de 10 ans depuis le début de mon parcours universitaire.

Il serait difficile de citer la totalité des personnes qui m'auront aidé, accompagné et soutenu au cours de cette aventure, mais il est vrai que ce document n'aurait pas pu voir le jour sans la contribution de professeurs, de ma famille ou encore d'amis chers à mon cœur.

Je remercie donc premièrement ma directrice de thèse, Claire Pinçon, qui m'a donné le goût des statistiques et qui m'a montré l'importance des études cliniques pour faire avancer la science et la recherche.

Je remercie également Christophe Carnoy de me faire l'honneur d'être mon Président de Jury pour ce travail, ainsi que tout le personnel de la faculté ayant rendu le plus agréable possible mes années d'études.

À mon père, qui m'a enseigné l'importance du travail et transmis sa passion pour le domaine de la santé, et à ma mère, qui m'a appris la compassion et le bonheur d'aider les autres.

À toute ma famille, mes frères et ma soeur, mes cousins et mes cousines, mes oncles et mes tantes, qui ont toujours été derrière moi quand j'en avais besoin.

Je n'oublie pas ma meilleure amie, Marie-Cécile Beaudouin, qui partage depuis plus de 10 ans mes succès comme mes galères.

Et pour finir, mes amis et mes confrères, à mes côtés encore aujourd'hui pour célébrer l'aboutissement de ce doctorat.

Sommaire

Remerciements	12
Sommaire	14
Glossaire	17
1. Introduction	19
2. Épidémiologie du cancer du poumon	21
2.1. Cancer du poumon et tabac	21
2.2. Cancer du poumon et sexe	22
2.3. Cancer du poumon et âge moyen	23
2.4. Cancer du poumon et origines ethniques	23
2.5. Cancer du poumon et statut socio-économique	23
2.6. Conclusion	24
3. Étiologie et prévention du cancer du poumon	25
3.1. Les différentes formes de tabagisme	25
3.1.1. Le tabagisme “traditionnel”	25
3.1.2. Systèmes électroniques d’administration de nicotine (SEAN)	25
3.1.3. Cannabis	26
3.2. Autres expositions environnementales et professionnelles	26
3.3. Historique familial de cancer et rôle de la génétique	27
3.4. Comorbidités avec les maladies chroniques du poumon	28
3.5. Infections bactériennes et virales	28
3.6. Rôle de l’alimentation	29
3.7. Obésité et exercice physique	29
3.8. Agents de chimioprévention	30
3.9. Conclusion	30
4. Biologie du cancer du poumon	33

5. Prise en charge du cancer du poumon	37
5.1. Diagnostic	37
5.2. Bilan pré-thérapeutique et pré-chirurgical	38
6. Dépistage du cancer du poumon	39
6.1. Les modèles de prédiction du cancer du poumon	39
6.2. Les études de dépistage du cancer du poumon dans le monde	40
6.3. En France	45
6.3.1. Plan Cancer	45
6.3.2. Rapport de la HAS sur la pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France	45
7. Traitements contre le cancer du poumon	49
7.1. Chirurgie	49
7.2. Radiothérapie	49
7.3. Chimiothérapie	50
7.4. Thérapies ciblées	51
8. Immunothérapies et leurs impacts	53
8.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	53
8.1.1. Inhibiteurs de PD-1	53
8.1.1.1. Nivolumab	53
8.1.1.2. Pembrolizumab	54
8.1.1.3. Cemiplimab	55
8.1.2. Inhibiteurs de PD-L1	55
8.1.2.1. Atézolizumab	55
8.1.2.2. Durvalumab	57
8.2. Inhibiteur de VEGF	58
8.3. Inhibiteur de CTLA-4	59
8.4. Les vaccins dans le cancer du poumon	61
8.4.1. Le vaccin en tant que thérapie adjuvante	61

8.4.2. Le vaccin en tant que thérapie de maintenance	62
8.4.3. Le vaccin en tant que thérapie de première ligne	65
8.4.4. Le vaccin chez les patients déjà traités	65
8.5. Covid et Cancer du poumon	67
8.5.1. Étude TERA-VOLT	67
8.5.2. Rapport de l'Institut Curie	68
9. Conclusion	69
Annexes	71
Annexe 1 : Nomenclature "TNM" de stadification du CBNPC , 8ème édition (28)	
71	
Annexe 2 : Score ECOG	72
Annexe 3 : Définition SFCTCV de la qualité de la résection (28)	73
Annexe 4 : Taux de survie à 5 ans en fonction du stade du CBNPC (29)	73
Bibliographie	75

Glossaire

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules

CT : Cellules Tumorales

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPV : Human PapillomaVirus

ICI : Inhibiteur de points de Contrôle Immunitaire

LLPv2 : Liverpool Lung Project version 2, modèle de prédiction du cancer du poumon

MUC1 : Mucin 1, glycoprotéine avec une forte O-glycosylation de son domaine extracellulaire

SEAN : Système Électronique d'Administration de Nicotine

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis

SSP : Survie Sans Progression : Définit généralement le laps de temps qui sépare le début d'un essai clinique et soit le début de la progression de la maladie (évolution de la pathologie), soit la date de décès du patient.

STFD : Scanner Thoracique à Faible Dose

TRO : Taux de Réponses Objectives : Dans les études cliniques en oncologie, il correspond à la somme des réponses totales et des réponses partielles au traitement.

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VO₂max : Quantité maximale d'oxygène que le corps consomme lors d'un effort intense par unité de temps

1. Introduction

En 2018, le “Global Cancer Observatory” (GLOBOCAN) estimait le taux de cancer du poumon comme étant le premier cancer diagnostiqué avec 11,6% des cancers, et la première cause de décès par cancer, avec un taux de 18,4%.

En comparaison, le cancer du sein, la même année, représentait le même pourcentage de cancers diagnostiqués (11,6%) pour un nombre de décès bien moins important (6,6% des causes de décès par cancer). (1)

En 2020, le cancer du poumon passe en deuxième position avec un taux de 11,4% des cancers diagnostiqués, surpassé par le cancer du sein (11,7%).

Au niveau de la mortalité, le cancer du poumon reste néanmoins le plus meurtrier avec 18 % des causes de décès contre la moitié pour le second du classement, le cancer du côlon (9,4 %). (2)

Ces données épidémiologiques nous montrent que le cancer du poumon représente une problématique centrale de santé publique sur laquelle il est nécessaire de se pencher. Afin de lutter efficacement contre ce fléau, il convient d’en comprendre à la fois l’étiologie mais aussi les mécanismes biologiques à l’origine de la maladie, que nous aborderons lors de ce travail.

Un consensus scientifique sur le bien-fondé du dépistage du cancer du poumon n’est, à ce jour, pas encore établi. On peut citer l’Académie Nationale de Médecine située à Paris qui a estimé le 26 janvier 2021 que le dépistage du cancer du poumon par STFD restait non justifié, mais qu’il pouvait être utile pour faire un bilan de santé des fumeurs. (3)

Nous examinerons les études ayant été menées qui ont abouti à cette décision.

Au-delà du dépistage, la prise en charge du cancer du poumon passe par de multiples formes de traitements : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. (4)

Nous discuterons succinctement de ces dernières pour nous concentrer par la suite sur de nouveaux traitements apparus plus récemment : les immunothérapies.

Elles ont pour but d’assister le système immunitaire dans la destruction de cellules cancéreuses. On retrouve différents mécanismes d’action, comme les vaccins thérapeutiques et la thérapie cellulaire adoptive, qui sont des technologies

prometteuses mais aujourd'hui encore au stade expérimental. Cependant, les études menées sur les ICIs ont prouvé l'efficacité de ce type de traitement. Nous examinerons donc la place prise par ces traitements dans la stratégie thérapeutique.

2. Épidémiologie du cancer du poumon

Le cancer du poumon est de loin le cancer le plus meurtrier, tuant presque 1,8 millions de personnes en 2020. (2)

Bien qu'il existe aujourd'hui de nombreux autres facteurs environnementaux (expositions professionnelles, pathologies chroniques du poumon, facteurs liés à la pollution et au style de vie), le tabagisme reste le facteur de risque majeur de développer la maladie. (5)

2.1. Cancer du poumon et tabac

Durant les 10 dernières années, l'épidémiologie du cancer du poumon s'est métamorphosée. On doit ces changements aux changements d'habitudes des fumeurs, mais aussi à la compréhension de l'influence de la génétique sur le développement du cancer, du rôle du système immunitaire pour contrôler la maladie et à la découverte de nouveaux traitements.

On estime à 80% le taux de fumeurs actuels qui vivent dans des pays à faible ou moyen revenus, avec plus de 50% des décès liés au cancer provenant de ces pays moins développés.

La fiabilité des statistiques transmises par les pays moins développés peut être discutée, faute de moyens et d'organismes dédiés à la surveillance tabagique. Néanmoins, on peut affirmer que le nombre de fumeurs continue d'augmenter en Chine, en Indonésie, en Europe de l'Est ainsi qu'au nord et au sud de l'Afrique.

Dans les pays ayant mis en place des programmes de prévention du tabagisme, ou pour la promotion de l'arrêt du tabagisme, l'incidence du cancer du poumon diminue ou devrait diminuer au cours des prochaines années.

Ces pays sont le plus souvent des pays à revenus moyens élevés : on peut citer les États-Unis, les pays Nordiques et le Royaume-Uni par exemple. (5)

En France en 2020, 31,8% des 18-75 ans ont déclaré être fumeurs et 25,5% ont déclaré fumer quotidiennement. (6)

2.2. Cancer du poumon et sexe

Le cancer du poumon est en augmentation à la fois en termes d'incidence et de taux de mortalité chez la femme.

Les fumeuses ont tendance à être plus jeunes que leurs homologues masculins au moment du diagnostic de cancer du poumon, et les non-fumeuses sont plus susceptibles d'être diagnostiquées d'un cancer du poumon comparé aux hommes non-fumeurs. (7)

En Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest, en Australie ainsi qu'en Nouvelle-Zélande, la mortalité du cancer du poumon dépasse celle du cancer du sein. On explique ce contraste avec les autres pays par des habitudes différentes en rapport avec le tabagisme.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) évalue que 48% d'hommes et 10% de femmes dans le monde sont fumeurs, avec une prévalence de tabagisme féminin bien plus faible dans les pays en voie de développement.

En prenant le cas de la France, en 2020, 27,7% des femmes entre 18 et 75 ans ont déclaré fumer du tabac avec 22% le faisant quotidiennement. (6)

On peut détacher trois points importants séparant les hommes et les femmes concernant le cancer du poumon.

Tout d'abord, l'incidence et la mortalité de ce cancer sont bien moindres chez la femme. Néanmoins, on estime que si la tendance actuelle persiste, ces deux variables pourraient dépasser celles des hommes d'ici 2045.

Ensuite, on observe une différence dans la démographie des femmes diagnostiquées par ce cancer. L'âge moyen de diagnostic est plus bas que chez les hommes, les cas de cancer du poumon sont plus importants chez les non-fumeuses que chez les non-fumeurs et les femmes sont plus à même de développer un adénocarcinome.

Enfin, les femmes ont plus de chance de survivre à la maladie que les hommes, quel que soit le stade de la maladie au moment du diagnostic.

On suggère donc, suite à ces observations, qu'il existe des mécanismes biologiques et génétiques complexes qui régissent les différences observées entre les hommes et les femmes vis-à-vis du cancer du poumon. (5)

2.3. Cancer du poumon et âge moyen

Au delà de 70 ans, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent chez l'homme comme chez la femme.

On note un âge moyen de diagnostic à 70 ans pour un âge moyen de décès à 72 ans pour ce cancer, tout sexe confondu.

La mortalité augmente jusqu'à 85 ans, puis ce sont les cardiopathies qui surpassent le cancer du poumon dans les causes de mortalité. (5)

2.4. Cancer du poumon et origines ethniques

L'incidence et la mortalité du cancer du poumon sont les plus élevées chez les hommes afro-américains et les plus basses chez les femmes d'origine hispanique.

La plupart des différences observées entre les ethnies sont multi-factorielles et difficilement analysables. Les facteurs comme le tabagisme, l'accès aux soins ou encore le statut économique et social des individus sont généralement interconnectés et rendent l'analyse isolée d'un élément difficile. (5)

On peut également inclure comme facteur important la sensibilité aux traitements, avec l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapies, rendant les disparités génétiques retrouvées entre les races plus importantes dans la compréhension du cancer du poumon. (8)

2.5. Cancer du poumon et statut socio-économique

Un statut socio-économique modeste combiné à un niveau d'éducation bas contribue à une augmentation du risque de cancer du poumon et à de moins bons pronostics à l'issue de la maladie, surtout chez les hommes. On suppose que cette différence provient d'un taux de tabagisme plus élevé chez les populations défavorisées, et principalement chez les individus de sexe masculin.

Les pays ayant un revenu moyen modeste ont des taux de tabagisme souvent plus élevés, ce qui accentue les disparités liées au statut socio-économique que l'on retrouve intimement liées aux facteurs démographiques.

Dans les pays pauvres, la mortalité liée au cancer du poumon est 40% plus élevée et un niveau socio-économique bas peut augmenter le risque de décès lors de l'hospitalisation pour une chirurgie. On explique ces différences par l'accès aux soins plus difficile ainsi que le manque d'infrastructures de pointe. (5)

2.6. Conclusion

Le risque individuel de développer et de survivre à un cancer du poumon dépend de facteurs multiples comprenant le statut tabagique, l'âge, le sexe, l'ethnie, le tabagisme, la localisation géographique et le statut socio-économique.

3. Étiologie et prévention du cancer du poumon

3.1. Les différentes formes de tabagisme

3.1.1. Le tabagisme “traditionnel”

Le tabagisme traditionnel, par consommation de tabac à l'aide d'une cigarette, fait partie du groupe 1 de la classification du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) et reste la cause numéro une de cancer dans le monde.

Il multiplie de 10 à 15 fois le risque de développer un cancer du poumon pour les fumeurs.

Le tabagisme passif (l'exposition au tabac dans l'environnement) fait également partie des facteurs de risque de mortalité par cancer du poumon, multipliant le risque par 1,2. (9)

On estime qu'environ 90% des nouveaux cas de cancer du poumon sont liés au tabagisme.(5)

Il existe d'autres manières de consommer le tabac. Les cigarettes dites “light”, commercialisées comme une façon plus saine de consommer le tabac, ont déclenché une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome pulmonaire. L'explication donnée à ce phénomène est que via des inhalations plus longues et plus profondes pour atteindre la même biodisponibilité de la nicotine, l'exposition aux carcinogènes liée au développement d'un adénocarcinome est plus importante. (10)

3.1.2. Systèmes électroniques d'administration de nicotine (SEAN)

Les SEAN sont des dispositifs portatifs qui produisent un mélange transformé en aérosol à partir d'une solution contenant généralement de la nicotine concentrée, des produits chimiques aromatisants et du propylène glycol, qui est inhalé par l'utilisateur. (11)

On retrouve des formats très différents au sein de cette famille : cigarettes électroniques, narguilles électroniques, cigares électroniques etc...

Commercialisés comme une alternative plus saine que le tabagisme traditionnel et comme moyen d'arrêter de fumer, les SEAN présentent certaines problématiques,

notamment le manque de données disponibles sur les dispositifs existants et des utilisateurs souvent jeunes, attirés par un accès au tabagisme moins difficile (différents goûts fruités etc...). (5)

Une exposition précoce à la nicotine durant le passage de l'enfance à l'âge adulte peut être dangereuse car cela peut dérégler l'évolution naturelle de la maturation du cerveau et ainsi avoir des conséquences durables sur les capacités cognitives, la santé mentale et même la personnalité des individus exposés. (12)

3.1.3. Cannabis

Il est difficile d'identifier précisément le rôle du cannabis dans le développement du cancer du poumon car ce cannabis est souvent associé au tabac lorsqu'il est consommé. (13)

À ce jour, il n'a pas été possible de démontrer avec un niveau de preuve suffisant que la consommation de cannabis par voie inhalée ait un lien avec le développement d'un cancer du poumon.

3.2. Autres expositions environnementales et professionnelles

On peut lister un grand nombre de toxiques responsables ou potentiellement responsables d'une augmentation du risque de développer un cancer du poumon.

La pollution de l'air par les activités industrielles menées au cours des dernières décennies est une préoccupation majeure non seulement du point de vue du changement climatique mais également sur l'impact des microparticules sur le développement d'un cancer du poumon. Il existe un "facteur urbain" qui montre que vivre dans une ville plutôt que dans un milieu rural augmente de 10 à 40% le risque de décéder d'un cancer du poumon. (5)

Le radon est un gaz obtenu par la désintégration radioactive du radium, lui-même obtenu par désintégration de l'uranium. Il est reconnu comme cancérogène de groupe 1 par le CIRC depuis 1987 et c'est la deuxième cause de cancer du poumon derrière le tabac avec presque 10% des cas. L'exposition à l'air libre est négligeable car trop diluée, mais on retrouve un réel danger avec l'exposition domestique ou professionnelle (avec l'exploitation des mines d'uranium). (14)

Dans les expositions professionnelles, on retrouve l'exposition à l'amiante qui est la 3ème cause de cancer du poumon, avec 10 à 20% des cas qui seraient liés à une exposition professionnelle à l'amiante. (15)

3.3. Historique familial de cancer et rôle de la génétique

Le patrimoine génétique des individus peut influencer à la fois sur le risque de développer un cancer du poumon mais aussi sur la réponse au traitement administré.

On note ainsi un risque deux fois plus élevé de développer un cancer du poumon chez les fumeurs qui possède un historique de cancer du poumon au sein de la famille. Ce risque est aussi augmenté chez les non-fumeurs. (5)

Le fardeau mutationnel des tumeurs (aussi appelé TMB pour *Tumor Mutational Burden*) correspond au nombre total de mutations que l'on retrouve au niveau de l'ADN des cellules cancéreuses. (16)

Le TMB joue un rôle important dans l'efficacité clinique des immunothérapies en influant sur le taux de réponses objectives et sur la SSP (survie sans progression) dans les études cliniques.

Un haut taux de TMB est associé avec des altérations du gène TP53 et négativement associé aux mutations de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique). Il est également associé au tabagisme, au CBNPC et au genre masculin.

Ce fardeau mutationnel est aggravé par de nombreux mécanismes, incluant les erreurs de réplication de l'ADN par les gènes suppresseurs de tumeur, les systèmes de réparations des mésappariements de l'ADN déficients (dMMR : *deficient Mismatch repair*) ou encore l'exposition aux mutagènes tels que le tabac, les agents alkylants et les rayons UVs. En somme, plus le nombre de phénomènes induisant une charge mutationnelle augmente, plus le risque de développer un cancer du poumon augmente. (17)

3.4. Comorbidités avec les maladies chroniques du poumon

La BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) est une pathologie du poumon caractérisée par une limitation du flux d'air circulant dans les poumons et peut être provoquée par l'exposition à des substances nocives. (18)

Une étude a montré que la prévalence de patients BPCO chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer du poumon était 6 fois supérieure à celle retrouvée chez les autres fumeurs.

Le traitement des patients BPCO comporte généralement des corticostéroïdes inhalés. Or, des études ont montré que les patients exposés à de fortes doses de ces corticostéroïdes avaient un risque moins important de développer un cancer du poumon.

Une étude canadienne a même démontré une réduction de 30% du risque de développer un cancer du poumon si l'on est exposé aux corticostéroïdes inhalés.

Cela pose la question de l'utilisation de ces corticostéroïdes en tant qu'agents de chimioprévention du cancer du poumon chez les patients BPCO. Toutefois, une forte prise de corticostéroïdes inhalés a également été associée avec un plus grand risque de développer un cancer du poumon si la prise était subséquente à une tuberculose ou une pneumonie.

On retrouve également un risque augmenté de développer un cancer du poumon chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, de fibrose interstitielle classique, d'asbestose ou encore de sclérodémie pulmonaire. (5)

3.5. Infections bactériennes et virales

Les études menées sur une corrélation entre l'HPV et le développement d'un cancer du poumon n'ont à ce jour pas apporté de résultat concret. L'étude de l'impact potentiel du vaccin contre HPV demande plus de temps afin de pouvoir tirer des conclusions certaines.

La bactérie *Chlamydia pneumoniae* jouerait quant à elle un rôle dans le développement du cancer du poumon, non pas par son potentiel oncogène mais par

l'inflammation qu'elle provoque qui peut mener à une détérioration de l'ADN responsable de l'apparition de tumeurs.

La tuberculose est également un facteur de risque de développer un cancer du poumon chez l'homme (HR : 1,37; IC à 95% : 1,29-1,45) et chez la femme (HR : 1,49; IC à 95% : 1,28-1,74) et de mortalité dans le cancer du poumon chez l'homme (HR : 1,43; IC à 95% : 1,34-1,52) et chez la femme (HR : 1,53; IC à 95% : 1,28-1,83). (19)

De par l'augmentation de l'espérance de vie des patients sidéens, on observe aujourd'hui une augmentation des décès liée à des tumeurs non attribuables au SIDA et particulièrement les cancers du poumon.

Les mécanismes supposés de l'influence d'une infection au virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise sont l'inflammation chronique, l'immunomodulation ou les autres infections facilitées par le virus.

Le virus du SIDA a été associé à un HR de 3,6 pour le cancer du poumon, après ajustement avec le tabagisme. (5)

3.6. Rôle de l'alimentation

Les études ont prouvé que la consommation de viandes rouges, de forts taux de graisses saturées et totales était associé avec un risque aggravé de cancer du poumon.

Une alimentation riche en fruits et légumes aurait à l'inverse un rôle protecteur contre le cancer du poumon.

Fait intéressant, l'alcool aurait lui aussi un rôle protecteur avec un risque le plus bas de développer un cancer du poumon chez les personnes ayant consommé de 10,0 à 10,9 g/j de boissons alcoolisées, comme le vin et les spiritueux (résultats non retrouvés chez les consommateurs de bière). (5)

3.7. Obésité et exercice physique

L'obésité, en l'absence de tabagisme comme comorbidité, serait un facteur protecteur contre le cancer du poumon (relation inverse du risque et de l'IMC).

L'exercice physique quant à lui diminuerait de 20 à 50% le risque de développer un cancer du poumon, et l'augmentation de l'activité sportive cardio-respiratoire chez les hommes d'âge moyen sans historique de cancer du poumon serait un facteur protecteur contre ce cancer. (5)

3.8. Agents de chimioprévention

Avec les corticostéroïdes inhalés, on peut citer plusieurs agents de chimioprévention potentiels pour le cancer du poumon comme la supplémentation en bêta-carotène, la vitamine E, les rétinoïdes etc...

Cependant, à ce jour, aucun agent de chimioprévention étudié n'a démontré une efficacité réelle dans la prévention du cancer du poumon. (5)

3.9. Conclusion

Le risque tabagique de développer un cancer du poumon est le premier facteur sur lequel il faut agir. Les nouvelles formes de consommation de nicotine, comme la cigarette électronique, doivent être étudiées de près et il est nécessaire de protéger les populations jeunes de cette nouvelle forme d'exposition en attendant d'en savoir plus sur leur potentielle toxicité.

Les expositions professionnelles et environnementales aux carcinogènes viennent ensuite en second dans l'ordre des priorités. Sur le territoire français, des mesures sont mises en place afin de protéger au mieux la population contre l'exposition professionnelle à l'amiante et au radon, avec l'usage de l'amiante interdit depuis le 1er janvier 1997 et la dernière mine d'uranium ayant fermé en 2001. (20,21)

La génétique joue un rôle déterminant dans le développement du cancer du poumon, surtout avec le développement de l'immunothérapie, sujet que nous aborderons ultérieurement.

Les infections bactériennes et virales représentent un sujet majeur de santé publique, tout comme l'importance d'une alimentation équilibrée et d'une hygiène de

vie saine afin de protéger au mieux la population contre le risque de développer un cancer du poumon.

4. Biologie du cancer du poumon

Le cancer du poumon, aussi appelé carcinome bronchique, désigne les tumeurs se développant initialement dans le parenchyme pulmonaire et à l'intérieur des bronches. (22)

Les cancers du poumon peuvent être séparés en 2 types différents que l'on différencie par leur nature histologique : le CBPC et le CBNPC.

Les CBNPC représentent 85% des cancers du poumon, et les 15% restants sont des CBPC. (23)

Au sein des CBNPC, on retrouve les carcinomes épidermoïdes (ou squameux) et les CBNPC non-épidermoïdes.

On retrouve chez ces CBNPC non-épidermoïdes les carcinomes à grandes cellules, les adénocarcinomes et d'autres formes plus rares du CBNPC. (24)

La physiopathologie du cancer du poumon n'est pas encore très bien définie, car elle est très complexe. L'hypothèse principale est qu'une exposition répétée aux carcinogènes (la fumée de cigarette principalement) mène à une dysplasie de l'épithélium pulmonaire. Une exposition continue mène à des mutations génétiques qui affectent la synthèse de protéines. Ainsi, le cycle cellulaire est perturbé, entraînant la carcinogénèse.

Les mutations génétiques les plus communes responsables du développement du cancer du poumon sont les mutations MYC, BCL2 et p53 pour le CBPC et EGFR, KRAS et p16 pour les CBNPC.

Les CBPC sont catégorisés par de petites cellules avec peu de cytoplasme et un noyau non distinct. Ils sont classés par l'OMS en trois sous-types de cellules : les cellules "en grains d'avoine" (ou petites cellules), les cellules intermédiaires et les cellules combinées (CBPC avec des composants CBNPC, épidermoïde ou adénocarcinome).

Le CBPC est presque toujours associé au tabagisme. Il a une vitesse de multiplication élevée et métastase très tôt. C'est pourquoi il est presque toujours considéré comme une maladie systémique au moment du diagnostic.

Il touche habituellement le système nerveux central, le foie et les os.

On le différencie du CBNPC avec des marqueurs tumoraux comme le TTF-1 (Thyroid transcription factor-1), le CD56, la synaptophysine et la chromogranine.

Le CBNPC se divise en 5 types différents : le carcinome épidermoïde se caractérise par la présence de ponts intercellulaires et de kératinisation. Il est souvent associé au tabagisme et touche principalement les hommes.

Ce carcinome peut être sous forme de tumeur de Pancoast et d'hypercalcémie. La tumeur de Pancoast est la tumeur située dans la scissure supérieure du poumon. Le cerveau est le site le plus fréquent de récurrence post-chirurgicale dans les cas de tumeur de Pancoast.

L'adénocarcinome se divise en 3 sous-types différents : acinaire, papillaire et mixte. C'est le sous-type histologique le plus commun dans le CBNPC. C'est également le cancer le plus commun chez les femmes et les non-fumeurs. Les marqueurs histochimiques les plus communément retrouvés sont la napsine A, la cytokératine 7 et le TTF-1.

Le carcinome adénoquameux représente 0,4 à 4% des CBNPC diagnostiqués. On le différencie de l'adénocarcinome par une composition de plus de 10% de composants mixtes squameux et glandulaires. Son pronostic est moins favorable comparé aux deux sous-types cités précédemment. On recommande des tests d'identification moléculaire pour ces cancers.

Le carcinome à grandes cellules est un carcinome indifférencié sans les caractéristiques d'un carcinome épidermoïde, à petites cellules ou d'un adénocarcinome.

Les tumeurs carcinoïdes se divisent en deux sous-types : typique et atypique. Les formes typiques ont un pronostic plus favorable et ne sont qu'occasionnellement associées avec un syndrome carcinoïde.

Il existe d'autres formes très rares de CBNPC comme le carcinome à cellules géantes et le carcinome sarcomatoïde du poumon. (22)

5. Prise en charge du cancer du poumon

La prise en charge d'un patient atteint d'un cancer passe par plusieurs étapes essentielles avant de procéder au traitement du patient.

5.1. Diagnostic

Les patients atteints d'un cancer du poumon sont presque toujours symptomatiques au moment du diagnostic. Les symptômes peuvent être causés par la tumeur initiale (toux, hémoptysie), une prolifération intra-thoracique (syndrome de Horner, obstruction de la veine cave supérieure) ou par les métastases distantes (douleurs osseuses).

L'évaluation diagnostique se fait en 3 étapes simultanées : le diagnostic tissulaire, la stadification et l'évaluation fonctionnelle. (25)

Le diagnostic tissulaire en première ligne se fait traditionnellement par bronchoscopie (par lavage, brossage ou par biopsie au forceps) avec un rendement diagnostique de 88% pour les lésions larges centrales, qui diminue plus les lésions diminuent en taille ou deviennent distales. (26)

La stadification du cancer se fait selon la nomenclature "TNM" (Tumeur, Adénopathies, Métastases) décrite pour la première fois pour le cancer du poumon en 1974. Cette nomenclature en est aujourd'hui à sa 8^{ème} édition pour le CBNPC (voir **annexe 1**) et représente la seule nomenclature de référence utilisée dans le monde. (27)

L'évaluation fonctionnelle se fait principalement afin de décider de la faisabilité et du risque encouru d'administrer un traitement au patient, que ce traitement soit une chirurgie, une radiothérapie ou encore une chimiothérapie. On établit ainsi un score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) pour définir l'état général du patient. (voir **annexe 2**) Ce score va de 0 à 5, avec zéro étant le patient totalement actif et capable de mener ses activités sans problème, et cinq correspondant au patient décédé. (25)

5.2. Bilan pré-thérapeutique et pré-chirurgical

Le bilan pré-thérapeutique dans le CBNPC doit être établi le plus rapidement possible en fonction de la disponibilité des examens et de l'état général du patient.

À travers différents examens, on va évaluer l'extension médiastinale, pariétale, ganglionnaire intra-thoracique et métastatique de la tumeur.

On peut citer également le dosage des marqueurs sériques dans le bilan d'extension et l'évaluation gériatrique, mais avec les connaissances actuelles, ces examens n'influent pas sur l'aide à la prise en charge.

Le bilan pré-chirurgical dans le CBNPC consiste à déterminer les types de chirurgie possible et leurs risques associés (réaction à l'anesthésie, saignements excessifs, thrombose dans les jambes ou dans les poumons, infections des plaies, pneumonies etc...) en effectuant des explorations fonctionnelles respiratoires comme le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde), la DLCO ou encore la VO_2 max. On note l'existence de deux nomenclatures : une européenne et une américaine, avec cette dernière prenant en compte une évaluation du risque cardiovasculaire. (28)

6. Dépistage du cancer du poumon

L'objectif principal du dépistage réside dans la réduction de la mortalité par cancer du poumon via une détection précoce du cancer du poumon.

En effet, la détection à un stade précoce du cancer entraîne des bénéfices importants en termes de survie. Le taux de survie à 5 ans avec un cancer diagnostiqué au stade I est supérieur à 80%, et inférieur à 10% pour les cancers diagnostiqués au stade IV. (voir **annexe 4**). (29)

Le succès de toute campagne de dépistage est directement relié à une bonne définition de la population à haut risque accompagné d'un modèle de prédiction du cancer du poumon robuste.(30)

6.1. Les modèles de prédiction du cancer du poumon

Il existe de nombreux modèles supposant pouvoir prédire le développement d'un cancer du poumon, et la plupart des modèles ayant eu plusieurs utilisations sont basés sur de larges études de dépistage nationales, européennes ou américaines. On peut citer le modèle NLST (*National Lung Screening Trial*, 53 456 échantillons de patients), le modèle LLP (*Liverpool Lung Project*, 800 échantillons) et le modèle PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*, 74 000 échantillons).

L'avantage d'un modèle utilisable plusieurs fois est qu'il peut être mis à jour et amélioré, l'analyse restant la même mais la sélection de la population est basée sur d'autres critères.

Le modèle de Bach a progressivement poussé le développement de modèles prédictifs à l'aide d'une sélection de facteurs de risques qui s'est enrichi au cours des années. On peut citer l'ajout des marqueurs de tumeurs ou de certains gènes dans certains modèles à la suite d'une meilleure compréhension de l'étiologie du cancer du poumon.

Cependant, la précision de ces modèles de prédiction est assujettie au risque de biais causé par la conception de l'étude, le type d'enquête, le relevé de données et l'analyse de données. L'utilisation d'outils d'évaluation du biais, comme l'outil Cochrane pour les essais cliniques randomisés, QUADAS pour les études sur les tests diagnostiques et l'échelle de Newcastle-Ottawa pour les études de cohortes et les études de cas-témoin, est nécessaire afin de garantir la fiabilité des modèles. L'outil d'évaluation du biais pour le développement de modèle est encore immature, et le risque de biais dans l'établissement d'un modèle de prédiction de cancer du poumon est élevé.

Enfin, la plupart des modèles n'ont pas été validés par des organismes externes, augmentant le risque d'erreur ce qui peut être critique si la validation n'est pas faite dans les premières étapes du processus de modélisation. En somme, plus le modèle est soumis à différentes séries de validation, moins le risque de détecter des erreurs graves est important. (30)

6.2. Les études de dépistage du cancer du poumon dans le monde

L'USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) recommande d'effectuer un dépistage du cancer du poumon à l'aide d'une tomodensitométrie à faible dose assistée par ordinateur (LDCT : *Low-Dose Computed Tomography*) chez les adultes âgés de 55 à 80 ans ayant un historique de tabagisme de 30 paquets-années et continuant de fumer ou n'ayant arrêté de fumer que depuis moins de 15 ans. Cette recommandation provient majoritairement des résultats de l'étude NLST (*National Lung Screening Trial*). (31)

L'objectif principal de l'essai NLST était d'étudier la mortalité par cancer bronchique dans deux bras différents : un bras soumis à 3 radiographies thoraciques annuelles et un autre bras soumis à 3 scanners thoraciques annuels à faible dose.

La population sélectionnée pour l'étude est des individus ayant entre 55 et 74 ans, fumeurs à plus de 30 paquets-années, actifs ou anciens fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans.

Cette étude a montré une réduction de la mortalité par cancer du poumon de 20% chez la population soumise aux scanners thoraciques à faible dose comparé (IC à 95% : 6,8-26,7; p=0,004) comparée à la population soumise aux radiographies, avec une réduction de la mortalité toutes causes confondues de 6,7% (IC à 95% : 1,2-13,6; p=0,02)

Néanmoins, la critique principale que l'on peut faire à la pertinence de l'essai NLST est le pourcentage de faux positifs beaucoup trop important. En effet, on note un taux de 25% environ de tests positifs sur la population soumise au STFD, et parmi ces tests positifs, environ 96% sont de faux positifs.

On considère positif l'examen si l'on détecte des nodules avec une taille supérieure à 5mm.

Malgré ce fort taux de faux positifs, il faut prendre en compte que la "première positivité" était établie à l'aide du scanner uniquement, donc seulement par imagerie, ce qui rend difficile l'établissement certain de la présence d'un cancer du poumon. (32)

Ce problème lié aux faux positifs peut être corrigé par un changement des critères de positivité, avec une évaluation volumique des nodules détectés par imagerie et non plus en deux dimensions, et la mise en place d'un test dit "indéterminé" avant de définir le test comme positif. Cette solution a été étudiée dans l'étude NELSON, dans laquelle on ne retrouve que 2,1% de tests positifs, mais un nombre de cas de cancers confirmés de 0,9% sur la population étudiée, ce qui donne un pourcentage de faux positifs plus bas de 57%. (33)

Différentes études à travers le monde ont prouvé l'augmentation de découverte de cancer du poumon en stade précoce (stade I ou II) par le dépistage.

L'étude KBP-2010 du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG) en France a recueilli tout au long de l'année 2010 les nouveaux cas de cancer bronchopulmonaire primitif diagnostiqués dans les services de pneumologies des centres hospitaliers généraux français.

Sur les 7051 patients inclus dans l'étude, 13,7% avaient un CBPC et 86,3% avaient un CBNPC. (34)

Si l'on observe les stades du cancer au moment de la détection pour le CBPC, on note un taux de 96% de détection dans les stades avancés (III et IV), donc un taux de 4% de détection en stade précoce. (35)

Pour le CBNPC, on retrouve un taux de 17,3% de CBNPC en stades précoces (stade I et II). (34)

Les résultats d'une nouvelle étude plus récente nommée KBP-2020, basée sur les mêmes critères mais pour l'année 2020 et étalée sur 5 ans, devraient être disponibles aux alentours de 2025. (36)

On peut citer d'autres études autour du dépistage du cancer du poumon à travers le monde.

L'étude ITALUNG est une étude italienne contribuant à l'évaluation du STFD sur le territoire européen. Les patients étudiés avaient entre 55 et 69 ans, étaient fumeurs ou anciens fumeurs (au moins 20 paquets-années dans les 10 dernières années) et furent randomisés afin de recevoir une invitation annuelle pour un dépistage via STFD pendant 4 ans (population testée) ou pour suivre la prise en charge standard (population contrôle).

Sur les 3206 patients de l'étude, on détecta un taux de 18% de cancers précoces dans le groupe contrôle et de 43% dans le groupe dépisté. (37)

Dans l'étude DANTE (*Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology*), autre étude italienne, des patients masculins âgés de 60 à 74 ans et fumeurs de plus de 20 paquets-années furent randomisés entre un groupe ayant été soumis à 5 dépistages par STFD et un groupe ayant été soumis à un seul entretien clinique annuel.

Au sein des 2450 patients de l'étude, on retrouve un taux de 29% de cancers précoces dans le groupe contrôle et de 52% dans le groupe dépisté. (38)

On retrouve des résultats similaires dans l'étude MILD (*Multicentric Italian Lung Detection*). Cette étude a randomisé 4099 patients entre un bras de dépistage (n=2376), avec une randomisation supplémentaire dans ce bras avec une population

étant dépistée par STFD une fois par an et une autre population une fois tous les deux ans, et un bras contrôle (n=1723), sans intervention.

Le taux de cancers précoces était de 30% dans le bras contrôle et de 54% dans le bras dépisté. (39)

Dans l'étude danoise DLCST (*Danish Lung Cancer Screening Trial*), un total de 4104 patients âgés entre 50 et 70 ans et fumant plus de 20 paquets-années furent randomisés entre un bras étant soumis à 5 scanners thoraciques à faible dose annuels (groupe testé) et un bras non dépisté (groupe contrôle).

Le taux de cancers précoces dans le groupe contrôle était de 10% contre 54% dans le groupe dépisté. (40)

Pour l'étude NELSON (*Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*), un total de 15 789 patients âgés entre 50 et 74 ans furent randomisés en deux groupes : une population testée soumise à 4 scanners thoraciques étalés sur 5 années et demi et une population contrôle n'étant pas dépistée.

Le taux de cancers précoces du groupe contrôle était de 23,4% pour un taux de 48,8% pour tous les cancers dépistés dans le groupe dépisté. (33)

Dans l'étude UKLS (*UK Lung cancer screening trial*), 4055 patients âgés entre 50 et 75 ans avec un score de risque LLPv2 supérieur à 4,5% de développer un cancer du poumon dans les 5 prochaines années furent randomisés entre un groupe testé ayant reçu une invitation à se faire dépister par STFD et un groupe contrôle suivant une prise en charge traditionnelle.

Cette étude a montré un taux de cancers précoces dans le groupe contrôle de 32,7% pour un taux de 77,2% dans la population dépistée. (41)

À travers ces résultats, on note une moyenne d'environ 23,85% de cancers précoces détectés dans les groupes contrôles contre 54,8% pour les cancers détectés dans les groupes dépistés, soulignant l'intérêt du dépistage.

On peut maintenant soulever les multiples problématiques autour du dépistage dont il faut tenir compte.

La généralisation de la population cible en fait partie. Dans l'étude NLST par exemple, les patients participants étaient plus jeunes, en meilleure santé et avec un niveau socio-économique plus avantageux que la population générale cible de ces dépistages, entraînant un possible biais lors de l'exploitation des résultats.

De plus, les différences liées à l'accès aux équipements, aux professionnels de santé expérimentés dans les centres de soins, ainsi que les différences en termes de protocoles de prise en charge peuvent influencer sur le bien-fondé du dépistage. Certaines procédures suivant un dépistage peuvent être invasives et provoquer des effets indésirables alors même que le choix d'effectuer cette procédure peut être basé sur de faux positifs. (31)

On peut également inclure l'exposition aux radiations comme risque lié au dépistage. On estime à 1,5 mSv la dose d'exposition par tomodensitométrie (estimation de l'étude NLST). L'exposition aux radiations est cumulative au cours d'une vie et peut provoquer des problèmes de santé, notamment le développement de cancers. (31)

Cependant, l'exposition aux radiations naturelles en France est de 3 mSv/an, donc on peut estimer qu'un STFD représente environ 6 mois d'exposition à la radioactivité naturelle. Le risque est réel, mais tolérable pour la population étudiée. (42)

Il faut aussi prendre en compte l'aspect psychologique et le stress enduré par les personnes dépistées, notamment avec le taux de faux positifs important avec la tomodensitométrie qui peut entraîner un choc émotionnel injustifié. Au-delà du risque d'effet indésirable lié aux examens invasifs, le risque d'impact psychologique est lui aussi présent.

Enfin, le surdiagnostic joue un rôle important dans la balance bénéfique/risque. Certains cancers diagnostiqués pourraient ne pas devenir cliniquement pertinents, et la diminution de la mortalité ne serait pas significative comparée aux possibles impacts physiques et psychologiques cités ci-dessus. (31)

6.3. En France

6.3.1. Plan Cancer

Depuis 2003, le gouvernement déploie des “Plan cancer” ayant pour objectif de mobiliser les acteurs de santé publique autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l’accompagnement du patient atteint d’un cancer et de ses proches.

Ces différents plans sont étalés sur 4 ans pendant lesquels des actions sont mises en place afin d’assurer une dynamique décisive dans la lutte contre le cancer et dans la prise en charge de cette maladie.

Déjà, lors de la première édition s’étant achevée en 2007, ce plan avait fait reculer la consommation de tabac par l’augmentation des prix, l’interdiction à la vente aux moins de 16 ans, à l’aide de campagnes d’information et d’autres actions visant les jeunes et les femmes, ainsi que le développement des aides pour arrêter de fumer. (43)

Lors du Plan Cancer 2009-2013, l’INCa (Institut National du Cancer) a mis en place un programme de détection prospective de biomarqueurs émergents pour le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome.

Au sein des plateformes hospitalières, les tests de biologie moléculaires sont passés de 31 900 tests en 2008 à 68 800 en 2012, démontrant une volonté de développement de l’accès aux thérapies ciblées. (44)

Le dernier Plan Cancer, ayant eu lieu de 2014 à 2019, a voulu identifier de nouvelles opportunités pour établir le diagnostic précoce des cancers. (45)

6.3.2. Rapport de la HAS sur la pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France

En 2016, suite à la demande de radiologues et de pneumologues lors du Plan Cancer 2014-2019, la HAS a publié un rapport sur la pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France.

On y retrouve un rapport présentant une analyse critique ainsi qu'une synthèse des informations issues des publications sur les essais contrôlés de dépistage de ce cancer par imagerie tomodensitométrie du thorax (scanner thoracique) chez des fumeurs, réalisés à la demande d'un groupe d'experts externes indépendants en évaluation de programmes de dépistage.

Pour la HAS, les résultats tirés de cette étude ont montré que, en 2016 en France, les conditions de qualité, de sécurité, d'efficacité (QSE) nécessaires à la réalisation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par STFD de rayons X chez les personnes ayant été ou étant fortement exposées au tabac ne sont pas réunies.

Les deux problématiques principales indiquées par la HAS furent l'identification des populations les plus à risque de développer le cancer broncho-pulmonaire et la nécessité de maîtriser la quantité d'irradiation à laquelle les patients dépistés sont exposés (impact des rayons X sur les organes du thorax comme les seins et les poumons). Des recherches complémentaires sont donc nécessaires pour définir l'impact des rayons X à faibles doses.

Entre autres, la HAS a soulevé plusieurs points importants à la suite de ce rapport : tout d'abord, il faut que les répercussions en termes de mortalité, de morbidité et d'impact socio-économique de la maladie sur l'individu et la société aient été mesurées.

Ensuite, l'épidémiologie de la maladie doit être suffisamment connue, y compris le développement de la maladie au stade latent comme au stade déclaré.

De plus, toutes les interventions de prévention primaire rentables doivent être mises en œuvre. (campagnes contre le tabagisme)

On doit également pouvoir mettre en place un test de dépistage simple, fiable, reproductible et valide. Ce test doit être facile à exécuter, le moins invasif possible et sans danger, afin de ne pas mettre en danger les patients cibles qui sont asymptomatiques.

La HAS rappelle qu'un accord de la communauté scientifique est nécessaire sur les investigations à poursuivre suite à un diagnostic positif et les choix possibles pour ces patients.

Il reste aussi à prouver qu'un diagnostic précoce apporte un bénéfice comparé au diagnostic tardif pour les patients concernés.

Enfin, il est nécessaire de prouver l'efficacité du programme de dépistage sur une réduction de la mortalité et de la morbidité par des essais cliniques de haute qualité, avec un avantage clairement établi sur les inconvénients potentiels (tests diagnostiques potentiellement invasifs). (46)

7. Traitements contre le cancer du poumon

7.1. Chirurgie

La chirurgie en tant que traitement curatif est une modalité de traitement essentielle à la prise en charge du CBNPC en stage précoce.

On retrouve deux objectifs principaux : l'ablation complète de la tumeur avec son drainage lymphatique régional ainsi que l'établissement du stade de la tumeur, ce qui va permettre de déterminer à la fois le traitement péri-opératoire et le pronostic.

Le but principal de cette ablation est d'obtenir une résection avec des marges microscopiques et macroscopiques négatives (type R0). En général, les ablations incomplètes avec des marges microscopiques (R1) ou macroscopiques (R2) positives ne confèrent pas de bénéfice en survie globale. (voir **annexe 3** pour les différents types de résections)

Une résection en bloc de tout tissu adjacent doit être effectuée si possible, et les marges doivent être évaluées en péri-opératoire pour s'assurer qu'elles sont bien négatives. (47)

La chirurgie pour traiter le CBPC est plus complexe car la maladie métastase rapidement, rendant l'opération peu pertinente.

Les dernières études suggèrent que seuls les patients en stade I de la maladie peuvent réellement tirer bénéfice de ce type de traitement, et qu'il est préférable de trouver des thérapies alternatives pour les stades II, III et IV. (48)

7.2. Radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation de rayons X dirigés ou de particules subatomiques dans le traitement des cancers principalement, dans un cadre curatif ou palliatif. L'objectif est de provoquer des dégâts majeurs au niveau de l'ADN des cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses ne parvenant pas à réparer ces lésions aussi bien que les cellules saines, elles ne peuvent plus se multiplier et/ou meurent. (49)
(50)

Plus de 50% des patients atteints d'un cancer du poumon sont affectés par des métastases distantes au moment du diagnostic. 20% des patients ne présentent pas de métastases et sont de bons candidats à la chirurgie.

Il reste donc 30% de patients qui sont à un stade intermédiaire avec des métastases présentes dans les ganglions lymphatiques et sont les plus à même de bénéficier de la radiothérapie. Ces patients sont au stade 3 de la maladie, ou "cancer localement avancé".

De nos jours, les standards de traitement pour les stades avancés du cancer du poumon sont les radiochimiothérapies (chimiothérapie associées à la radiothérapie) avec des doses allant de 60 à 70 Gy.

Malgré des efforts d'optimisation de la radiothérapie de ces patients, la survie globale à 5 ans reste faible, entre 5 et 25%. (51)

7.3. Chimiothérapie

L'objectif de la chimiothérapie est d'inhiber la prolifération cellulaire tumorale par l'administration d'agents chimiothérapeutiques afin d'éviter l'invasion tissulaire et les métastases. Cette thérapeutique entraîne une toxicité tissulaire attaquant les cellules cancéreuses mais également les cellules saines. Cette inhibition de la croissance tumorale peut avoir lieu au niveau cellulaire et dans l'environnement de la cellule. (52)

On peut séparer ces agents chimiothérapeutiques en plusieurs familles selon leur mode d'action, comme les agents alkylants qui ont pour but d'endommager l'ADN (les sels de platine : cisplatine ou carboplatine ou le cyclophosphamide), les anti-métabolites qui inhibent la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (le pémétréxed), les antibiotiques interférant avec les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, les inhibiteurs de topoisomérases de type 1 ou 2, qui sont les enzymes impliquées dans la séparation des brins d'ADNs durant la réplication et la transcription, les inhibiteurs mitotiques qui inhibent la mitose et la division cellulaire (paclitaxel, docétaxel, vinorelbine) et pour finir les corticostéroïdes utilisés à la fois dans le traitement du cancer mais aussi pour diminuer les effets indésirables provoqués par les autres médicaments de la chimiothérapie.

La chimiothérapie de première ligne, selon les recommandations actuelles, consiste en un doublet à base de platine : du cisplatine ou du carboplatine associé à un agent cytotoxique de 3^{ème} génération, la gemcitabine, un taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou la vinorelbine. (53)

7.4. Thérapies ciblées

Dans les années 2000, des chercheurs ont découvert que des mutations spécifiques codaient pour des protéines essentielles à la croissance et la réplication cellulaire. Ces mutations ont été appelées “mutations conductrices”. L’hypothèse fut posée que bloquer les voies de signalisation de ces mutations pourrait augmenter la survie des patients atteints d’un cancer du poumon.

La pratique actuelle consiste à chercher les mutations suivantes chez les patients atteints d’un CBNPC avancé afin d’inhiber leurs cibles correspondantes : le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR : *Epidermal growth factor receptor*) qui est une mutation inhibée par les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) comme l’erlotinib, le gefitinib et l’afatinib, et la kinase du lymphome anaplasique (ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*) dont les inhibiteurs spécifiques sont le crizotinib, le ceritinib et l’alectinib. Il existe également une autre mutation similaire appelée ROS-1 sur laquelle le crizotinib a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la FDA. (22)

Le CBPC est encore considéré comme un “cimetière pour le développement de médicaments”. La chimiothérapie reste le traitement de référence en première et deuxième ligne. Cela est principalement dû aux mutations conductrices responsables de la “perte de fonction” (ce sont des mutations entraînant la perte de la fonction d’une protéine), à l’implication des gènes suppresseurs de tumeurs RB1 et TP53 (On observe un plus haut risque de développer un CBPC chez les personnes ayant une altération de ces gènes) ou actuellement non ciblables (on peut citer l’amplification des gènes de la famille MYC).

On propose aujourd’hui de classer les CBPC en 4 sous-catégories nommées en fonction de la différence d’expression des facteurs clés de la transcription : ASCL1, NEUROD1, POU2F3 et YAP1.

Ce classement est basé sur les récents modèles représentatifs chez la souris, les échantillons prélevés chez les patients et le profilage de l'expression des gènes des lignées cellulaires de CBPC.

Malgré les progrès dans la compréhension de la biologie du CBPC, les options thérapeutiques restent très minces aujourd'hui. (54)

8. Immunothérapies et leurs impacts

Les immunothérapies permettent de renforcer le système immunitaire et de l'aider à reconnaître les cellules cancéreuses comme étrangères à l'organisme et ainsi augmenter la réponse immunitaire. Il existe plusieurs points de contrôle pour diminuer l'auto-immunité et l'autodestruction des cellules du corps par ce système immunitaire. Les cellules cancéreuses s'accaparent ces points de contrôle pour créer une tolérance du système immunitaire.

Le récepteur de PD-1 (*Programmed Death-1*) est un point de contrôle immunitaire et une cible intéressante pour ce type de thérapie. PD-1 joue un rôle important dans la régulation négative des cellules T et favorise la tolérance du soi (c'est-à-dire la capacité du système immunitaire à reconnaître et donc ne pas attaquer les antigènes non étrangers).

Cependant, PD-1 rend le système immunitaire moins efficace contre les tumeurs. PD-1 interagit avec deux ligands: PD-L1 et PD-L2. La liaison du ligand avec le récepteur déclenche l'inactivation des cellules T activées. (22)

8.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

8.1.1. Inhibiteurs de PD-1

8.1.1.1. Nivolumab

Le nivolumab est un anticorps monoclonal IgG4 dirigé contre PD-1. Il est indiqué dans le traitement du CBNPC épidermoïde et non épidermoïde ayant progressé après une chimiothérapie basée sur les sels de platine. Il peut être prescrit pour les patients ayant une expression PD-L1 forte ou faible. (22)

Dans l'étude CheckMate 026, sur une population de 423 patients avec une expression de PD-L1 de 5% ou plus, la SSP médiane était de 4,2 mois avec nivolumab, comparé à 5,9 mois sous chimiothérapie (HR : 1,15; IC à 95% : 0,91-1,45; p=0,25) et la SG médiane de 14,4 mois pour nivolumab contre 13,2 mois pour la chimiothérapie (HR : 1,02; IC à 95% : 0,8-1,3). 60% des patients dans le groupe chimiothérapie furent traités par nivolumab par la suite. Des effets indésirables, de tout grade, sont apparus chez 71% des patients ayant reçu le

nivolumab et chez 92% des patients ayant reçu une chimiothérapie. Les effets indésirables liés au traitement les plus graves, de niveau 3 ou 4, sont apparus chez 18% des patients sous nivolumab et 51% des patients sous immunothérapie.

On note donc que la SSP n'était pas plus longue dans le groupe nivolumab par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon de stade IV ou en récurrence non précédemment traités avec une expression de PD-L1 supérieure à 5% ou plus. La SG était similaire dans les deux groupes mais le profil de sécurité était meilleur dans le groupe nivolumab. (55)

8.1.1.2. Pembrolizumab

Le pembrolizumab est également un anticorps monoclonal IgG4 dirigé contre PD-1. Il est indiqué dans le traitement des CBNPC métastatiques pré-traités avec une expression de PD-L1 de plus de 50% et ne présentant pas de mutations ALK ou EGFR. On l'utilise également en combinaison avec le pémétréxed et le carboplatine pour les CBNPC métastatiques non-épidermoïdes avec moins de 50% d'expression de PD-L1. (22)

L'étude KEYNOTE-189 révèle qu'après un suivi moyen de 10,5 mois, la SG médiane à 12 mois était de 69,2% (IC à 95% : 64,1-73,8) dans le bras pembrolizumab-chimiothérapie contre 49,4% (IC à 95% : 42,1-56,2) dans le bras placebo-chimiothérapie (HR : 0,49; IC à 95% : 0,38-0,64; $p < 0,001$). L'amélioration de la SG a été constatée à travers toutes les catégories de PD-L1 étudiées. La SSP médiane était de 8,8 mois (IC à 95% : 7,6-9,2) dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie contre 4,9 mois (IC à 95% : 4,7-5,5) dans le groupe placebo-chimiothérapie (HR : 0,52; IC à 95% : 0,43-0,64; $p < 0,001$). On retrouve des effets indésirables de grade 3 ou plus chez 67,2% groupe pembrolizumab-chimiothérapie et chez 65,8% groupe placebo-chimiothérapie.

Pour les patients souffrant d'un CBNPC non épidermoïde métastatique non précédemment traité et sans mutations EGFR ou ALK, l'addition du pembrolizumab à une chimiothérapie standard de pémétréxed associé à un sel de platine apporte une amélioration de la SG et de la SSP comparé à la chimiothérapie seule. (56)

8.1.1.3. Cemiplimab

Le cemiplimab est un anticorps monoclonal stimulant une réponse anticancéreuse en bloquant la protéine PD-1. (57)

Il est indiqué dans le traitement du CBNPC en monothérapie et en 1^{ère} ligne chez les patients exprimant un taux de PD-L1 de plus de 50% au sein des cellules tumorales et n'ayant pas de mutations du gène EGFR, ALK ou ROS1.

Ces patients doivent avoir un CBNPC localement avancé et ne pas être candidats à une radiochimiothérapie définitive, ou un CBNPC métastatique. (58)

Dans l'étude de phase 3 EMPOWER-Lung 1, 710 patients ont été randomisés en population "intention de traiter" entre le 27 juin 2017 et le 27 février 2020. Dans la population avec un taux de PD-L1 > 50%, composée de 563 patients, la SG médiane n'a pas été atteinte (IC à 95% : 17,9-non atteint) avec cemiplimab (283 patients) contre 14,2 mois (IC à 95% : 11,2-17,5) sous chimiothérapie (280 patients) (HR : 0,57; IC à 95% : 0,42-0,77; p=0,0002).

La SSP médiane était de 8,2 mois (IC à 95% : 6,1-8,8) avec le cemiplimab contre 5,7 mois (IC à 95% : 4,5-6,2) avec la chimiothérapie (HR : 0,54; IC à 95% : 0,43-0,68; p<0,0001).

Les effets indésirables graves (grade 3 et plus) ont été constatés chez 28% des patients traités par cemiplimab et chez 39% des patients sous chimiothérapie.

En conclusion, la monothérapie au cemiplimab a significativement augmenté la SG et la SSP comparé à la chimiothérapie dans le traitement du CBNPC avancé avec un taux de PD-L1 supérieur à 50%, rendant disponible une nouvelle option thérapeutique pour ce type de patient. (59)

8.1.2. Inhibiteurs de PD-L1

8.1.2.1. Atézolizumab

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre PD-L1. Il est indiqué dans le traitement du CBNPC métastatique en progression, pendant ou suivant une chimiothérapie à base de sels de platine. Il peut être également prescrit chez les

patients exprimant les mutations EGFR et ALK mais ayant subi un échec thérapeutique avec les thérapies ciblées. (22)

Dans l'étude IMpower110, sur 572 patients recrutés, 205 patients ont été inclus dans le sous-groupe ayant des tumeurs EGFR et ALK *Wild-type* avec une forte expression de PD-L1. Dans cette sous-population, la SG médiane était plus longue de 7,1 mois dans le groupe atézolizumab comparé au groupe chimiothérapie, avec 20,2 mois contre 13,1 mois, respectivement. (HR : 0,59; IC à 95% : 0,40-0,89 ; p=0,01).

Des effets indésirables sont survenus chez 90,2% des patients du bras atézolizumab contre 94,7% dans le bras chimiothérapie, avec des effets indésirables graves (grade 3 ou plus) chez 30,1% des patients sous atézolizumab et chez 52,5% des patients sous chimiothérapie. La SG et la SSP médiane étaient supérieures dans le bras atézolizumab dans les sous-groupes avec une haute charge mutationnelle tumorale dans le sang.

On note donc une amélioration significative de la SG chez les patients atteints d'un CBNPC avec une expression forte de PD-L1 traités par atézolizumab comparé à la chimiothérapie à base de platine, peu importe le type histologique. (60)

L'atézolizumab, en association au carboplatine et à l'étoposide, est également indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBPC de stade étendu (CBPC-SE). (61)

Dans l'étude IMpower133, un total de 403 patients atteints d'un CBPC furent randomisés entre le groupe atézolizumab (201 patients) et le groupe placebo (202 patients). Avec un suivi médian de 13,9 mois, la SG médiane était de 12,3 mois dans le groupe atézolizumab et de 10,3 mois dans le groupe placebo (HR : 0,70; IC à 95% : 0,54-0,91; p=0,007).

La SSP médiane était de 5,2 mois dans le groupe atézolizumab et de 4,3 mois dans le groupe placebo (HR : 0,77; IC à 95% : 0,62-0,96; p=0,02).

Le profil de sécurité de l'atézolizumab combiné à l'étoposide et au carboplatine était similaire aux toxicités observées dans les autres études individuelles de ces agents thérapeutiques.

Ainsi, l'addition de l'atézolizumab à la chimiothérapie standard en première ligne de traitement du CBPC au stade avancé entraîne une amélioration significative de la SG et de la SSP comparé à la chimiothérapie seule. (62)

8.1.2.2. Durvalumab

Le durvalumab est un anticorps monoclonal dirigé contre PD-L1. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé, non opérable et dont les tumeurs expriment PD-L1 à un taux supérieur ou égal à 1% des cellules tumorales, et dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie à base de platine. (63)

Dans l'étude PACIFIC, 713 patients furent randomisés et 709 reçurent un traitement de consolidation (473 patients sous durvalumab contre 236 sous placebo). La SSP médiane était de 16,8 mois (IC à 95% : 13,0-18,1) pour durvalumab contre 5,6 mois (IC à 95% : 4,6-7,8) pour le groupe contrôle (HR : 0,52; IC à 95% : 0,42-0,65; $p < 0,001$). La SSP à 12 mois était de 55,9% et à 18 mois de 44,2% pour le durvalumab contre 35,3% et 27,0% pour le placebo, respectivement.

Le TRO était supérieur avec durvalumab qu'avec le placebo (28,4% contre 16,0%; $p < 0,001$) et la durée médiane de réponse plus longue (72,8% contre 46,8% des patients ont eu une réponse ayant duré au moins 18 mois).

Le délai médian avant le décès ou l'apparition de métastases à distance était plus long avec le durvalumab qu'avec le placebo (23,2 mois contre 14,6 mois ; $P < 0,001$). Des événements indésirables graves (stade 3 et 4) sont survenus chez 29,9 % des patients ayant reçu le durvalumab et 26,1 % du groupe placebo.

15,4 % des patients du groupe durvalumab et 9,8 % de ceux du groupe placebo ont abandonné l'étude en raison d'événements indésirables.

L'étude démontre donc que la SSP était significativement plus longue avec le durvalumab comparé au placebo. Les critères secondaires étaient également favorables au durvalumab et le profil de sécurité fut similaire dans les deux groupes. (64)

Comme l'atézolizumab, le durvalumab est également indiqué, en association avec l'étoposide et le carboplatine ou le cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un CBPC-SE. (63)

Dans l'étude de phase 3 CASPIAN, 537 patients furent randomisés entre le groupe durvalumab et sels de platine-étoposide (268 patients) et le groupe contrôle (sels de platine-étoposide, 269 patients).

La SG était améliorée dans le groupe durvalumab comparé au groupe contrôle (HR : 0,73; IC à 95% : 0,59-0,91; p=0,0047).

La SG médiane était de 13,0 mois (IC à 95% : 11,5-14,8) dans le groupe durvalumab contre 10,3 mois (IC à 95% : 9,3-11,2) dans le groupe contrôle, avec 34% (IC à 95% : 26,9-41,0) des patients en vie à 18 mois dans le groupe durvalumab contre 25% (IC à 95% : 18,4-31,6) pour le groupe contrôle.

Les événements indésirables graves de grade 3 ou 4 eurent lieu chez 62% des patients dans les deux groupes, et ceux ayant mené au décès dans 5% des patients du groupe durvalumab contre 6% dans le groupe contrôle.

Cette étude démontre ainsi une amélioration significative de la SG chez les patients atteints d'un CBPC-SE traités par durvalumab plus sels de platine-étoposide comparé à la chimiothérapie seule. (65)

8.2. Inhibiteur de VEGF

Le bévacizumab est un anticorps dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A : *Vascular Endothelial Growth Factor*) et permet d'inhiber l'angiogénèse. (22)

L'angiogénèse est un processus complexe et physiologique contrôlé par certaines biomolécules produites par l'organisme. Dans les cellules saines, l'apport en oxygène est la clé de la régulation de l'angiogénèse. Afin de pouvoir continuer à se multiplier ou métastaser localement, les tissus tumoraux ont besoin d'oxygène et de nutriments que les nouveaux vaisseaux vont pouvoir fournir. (66)

Le bévacizumab est principalement utilisé en combinaison avec un chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement du CBNPC non épidermoïde. Il est contre-indiqué dans les formes épidermoïdes à cause du risque sévère et fréquent d'hémoptysie mortelle. Dû au phénomène d'angiogenèse répandu dans les autres cancers, on l'utilise également pour traiter le cancer du sein, du rein, du côlon et du cerveau. (22)

8.3. Inhibiteur de CTLA-4

Les rôles de CTLA-4 et de PD-1 dans l'inhibition de la réponse immunitaire, incluant les réponses antitumorales, sont bien distincts. CTLA-4 régule la prolifération des cellules T de manière précoce dans la réponse immunitaire et principalement dans les ganglions lymphatiques, tandis que PD-1 réprime les cellules T plus tard dans la réponse immunitaire et principalement dans les tissus périphériques. (67)

L'ipilimumab est un inhibiteur de CTLA-4 (*Cytotoxic T-cell Lymphocyte Antigen-4*) indiqué en première ligne en association avec le nivolumab et avec 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement du CBNPC métastatique dans les tumeurs ne présentant pas de mutation sensibilisante de l'EGFR ou la translocation ALK. (68)

Dans l'étude de phase III de l'ipilimumab combiné au paclitaxel et au carboplatine dans le CBNPC épidermoïde avancé (NCT01285609), 956 patients ont été recrutés et randomisés. Parmi ces 956 patients, 749 ont reçu au moins une dose de traitement en aveugle (388 patients pour la chimiothérapie et ipilimumab et 361 patients pour la chimiothérapie et placebo).

La SG médiane était de 13,4 mois pour la chimiothérapie et ipilimumab et de 12,4 mois pour la chimiothérapie et placebo (HR : 0,91; IC à 95% : 0,77-1,07, p=0,25). La SSP médiane était de 5,6 mois dans les deux groupes (HR : 0,87; IC à 95% : 0,75-1,01). Le taux d'effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou 4, les effets indésirables graves de tout grade liés au traitement et les effets indésirables liés au traitement ayant mené à l'arrêt du traitement étaient plus importants dans le groupe chimiothérapie et ipilimumab (54%, 33% et 28%, respectivement) que dans le

groupe chimiothérapie et placebo (35%, 10% et 7%, respectivement). On compta 7 décès liés au traitement dans le groupe chimiothérapie et ipilimumab et un décès dans le groupe chimiothérapie et placebo.

Dans cette étude, l'addition de l'ipilimumab à la chimiothérapie de première ligne n'a pas amélioré la SG comparé à la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un CBNPC avancé. (69)

Dans l'étude de phase 3 CheckMate 9LA, 1150 patients ont été recrutés entre le 24 août 2017 et le 30 janvier 2019. 719 (62,5%) d'entre eux ont reçu nivolumab et ipilimumab avec 2 cycles de chimiothérapie (361 patients) ou 4 cycles de chimiothérapie (358 patients).

À l'analyse intermédiaire, la SG médiane était significativement plus longue dans le groupe nivolumab et ipilimumab (14,1 mois, IC à 95% : 13,2-16,2) que dans le groupe contrôle (10,7 mois, IC à 95% : 9,5-12,4) avec HR : 0,69, IC à 96,71% : 0,55-0,87; $p=0,00065$.

Afin de confirmer ces résultats, une analyse ultérieure a montré que la SG médiane était de 15,6 mois (IC à 95% : 13,9-20,0) dans le groupe nivolumab et ipilimumab contre 10,9 mois (IC à 95% : 9,5-12,6) dans le groupe contrôle. (HR : 0,66; IC à 95% : 0,55-0,80).

Les effets indésirables graves tout grade confondus liés au traitement ont eu lieu chez 30% des patients dans le groupe nivolumab et ipilimumab et chez 18% des patients dans le groupe contrôle.

7 personnes (2%) décédèrent dans le groupe nivolumab et ipilimumab et 6 dans le groupe contrôle à la suite des effets indésirables liés au traitement.

La combinaison nivolumab et ipilimumab associé à deux cycles de chimiothérapie démontre donc un bénéfice significatif en termes de SG contre la chimiothérapie seule avec une balance bénéfice/risque favorable. (70)

8.4. Les vaccins dans le cancer du poumon

Deux catégories de vaccins contre le CBNPC sont à discerner : les vaccins à base de cellules tumorales, provenant potentiellement de CT autologues ou allogéniques, et les vaccins à base d'antigènes.

Ces vaccins sont administrés d'adjuvants ayant pour effet de stimuler la réponse immunitaire sans activer une réponse antigénique intrinsèque.

On utilise également le cyclophosphamide à faible dose, administré avant le vaccin pour réduire la quantité et l'activité des cellules T régulatrices. (71)

8.4.1. Le vaccin en tant que thérapie adjuvante

La protéine MAGE-A3 (*melanoma-associated antigen-A3*), codée par le gène MAGE-A3, est un antigène spécifique de la tumeur qui n'est pas exprimé dans les tissus adultes normaux, à l'exception du testicule et du placenta, qui ne présentent pas l'antigène en raison de l'absence de molécules HLA.

Le vaccin MAGE-A3 est composé de la protéine MAGE-A3 et d'un adjuvant. Dans un essai de phase 2, 182 patients présentant un CBNPC de stade IB-II complètement résecté et positif pour MAGE-A3 ont été randomisés (2:1) pour recevoir MAGE-A3 en association avec l'immunostimulant AS02B ou un placebo. Le critère d'évaluation principal était l'intervalle sans maladie.

Le vaccin MAGE-A3 a été administré par voie intramusculaire à raison de 0,5 ml, avec des administrations toutes les 3 semaines pendant cinq doses, puis tous les 3 mois pendant huit doses.

L'étude a été menée entre 2002 et 2004, avant que la chimiothérapie adjuvante ne devienne la norme de soins. Après une période médiane de 44 mois après la résection, 35 % des patients du groupe vacciné et 43 % des patients du groupe placebo ont présenté une récurrence.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le temps d'intervalle sans maladie (HR : 0,75 ; IC à 95 % : 0,46-1,23 ; p=0,2), la

survie sans récurrence (SSR) (HR, 0,76 ; IC 95 %, 0,48-1,21 ; p=0,25) ou la SG (HR : 0,81 ; IC à 95 % : 0,47-1,40 ; p=0,45).

Néanmoins, la nette SSR positive dans le groupe vacciné et le développement de l'AS15, un immunostimulant plus puissant, ont conduit au lancement de l'essai randomisé de phase III MAGRIT, qui a permis de dépister MAGE-A3 chez 13 849 patients atteints d'un CBNPC de stade IB-III complètement résecué.

Parmi les 12 820 patients avec un échantillon valide, 4 210 (33 %) avaient des tumeurs MAGE-A3 positives et 2 312 remplissaient les critères d'éligibilité de l'étude. Les patients ont été randomisés 2 pour 1 de recevoir le vaccin en association avec l'immunostimulant AS15 ou un placebo.

L'objectif principal était la survie sans récurrence. Le calendrier vaccinal était identique à celui de l'essai de phase 2, avec 13 doses sur une période de 27 mois.

Dans l'ensemble de la population, la SSR médiane pour le groupe vacciné et le groupe témoin était de 60,5 mois et 57,9 mois, respectivement (HR : 1,02 ; IC à 95 % : 0,89-1,18 ; p=0,74).

Dans une analyse de sous-groupe en fonction de l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante, le vaccin MAGE-A3 n'a pas été associé à une amélioration de la SSR médiane chez les patients ayant reçu une chimiothérapie (HR : 1,10 ; IC à 95 %, 0,90-1,34 ; p=0,36) ou non (HR : 0,97 ; IC à 95 %, 0,80-1,18 ; p=0,76).

Sur la base des résultats de MAGRIT, le développement du vaccin MAGE-A3 pour le CBNPC a été arrêté. (71)

8.4.2. Le vaccin en tant que thérapie de maintenance

Le técémotide (BLP-25 liposomal) est un vaccin peptidique ciblant MUC1, qui est surexprimé et glycosylé de manière aberrante dans le CBNPC, ce qui en fait une cible pour l'immunothérapie. Dans une étude de phase IIB, 171 patients atteints de CBNPC avancé sans progression de la maladie après un traitement de première ligne ont été randomisés entre le técémotide et les meilleurs soins de soutien ou les

meilleurs soins de soutien seuls. Le técémotide a été précédé d'une dose de cyclophosphamide, 300 mg/m², 3 jours avant le vaccin.

Bien que la SG médiane ait été plus élevée dans le groupe vacciné, la différence avec le traitement standard n'était pas statistiquement significative (17,4 contre 13,0 mois ; HR : 0,75 ; IC à 95 % : 0,53-1,04). Néanmoins, lorsque les analyses ont été stratifiées par stade, le técémotide a été associé à une amélioration de la SG médiane chez les patients de stade III (SG médiane non atteinte vs 13,3 mois avec HR : 0,52 ; IC à 95 % : 0,26-1,05 ; p=0,06) mais pas pour le stade IV (15,1 mois vs 12,9 mois ; HR : 0,90 ; IC à 95 % : 0,58-0,141 ; p=0,6).

Afin d'étudier plus avant le rôle du técémotide chez les patients atteints d'un CBNPC de stade III, l'essai START de phase 3, de plus grande envergure, a été mené.

Au total, 1 513 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le técémotide ou un placebo, et 1 239 patients ont été inclus dans l'analyse finale. Pour l'ensemble de la population, le técémotide n'a pas amélioré de façon significative la SG par rapport au placebo (SG médiane, 25,6 mois contre 22,3 mois ; HR : 0,88 ; IC à 95 % : 0,75-1,03 ; p=0,123). Toutefois, pour les 806 patients qui avaient déjà reçu une chimioradiothérapie concomitante, le técémotide a été associé à une augmentation de la SG médiane par rapport au placebo (30,8 mois contre 20,6 mois ; HR, 0,78 ; IC à 95 %, 0,64-0,95 ; p = 0,016). Cependant, l'essai ultérieur START2, qui a randomisé les patients entre le técémotide et le placebo après une chimioradiothérapie concomitante, a été interrompu en septembre 2014 à la suite des résultats de l'étude INSPIRE menée au Japon, dont la conception était similaire et qui n'a montré aucun bénéfice du técémotide après une chimioradiothérapie chez les patients atteints de CBNPC de stade III.

Belagenpumatucel-L (Lucanix) est un vaccin anti-tumoral composé de quatre lignées cellulaires allogéniques de CBNPC modifiées avec un plasmide antisens du facteur de croissance transformant-b2 (aussi appelé TGF-B2).

Dans un essai de phase III, 532 patients atteints d'un CBNPC de stade III ou IV sans progression après une chimiothérapie à base de platine ont été répartis au hasard entre un traitement d'entretien par belagenpumatucel-L ou un placebo.

Le vaccin a été bien toléré, les réactions au site d'injection et la fatigue étant les effets indésirables les plus fréquents. Néanmoins, le vaccin n'a pas été associé à une amélioration significative de la survie médiane sans progression (SSP médiane :

4,3 mois contre 4,0 mois ; HR, 0,99 ; 95% CI, 0,82-1,20 ; p = 0,947) ou de la SG médiane (20,3 mois contre 17,8 mois ; HR, 0,94 ; 95% CI, 0,73-1,20 ; p = 0,594).

Le racotumomab-alum est un vaccin tumoral ciblant le ganglioside NeuGGM3 associé à la tumeur. Dans une étude de phase 2, 176 patients atteints d'un CBNPC à un stade avancé, ayant reçu une chimiothérapie de première ligne et présentant le statut "maladie stable" (MS), ont été répartis au hasard entre le racotumomab-alum et le placebo.

Les patients du groupe racotumomab-alum présentaient une meilleure SSP médiane (5,3 mois contre 3,9 mois ; HR, 0,73 ; IC à 95%, 0,53- 0,99 ; p = 0,039) et une meilleure SG (8,2 mois contre 6,8 mois ; HR, 0,63 ; IC à 95%, 0,46-0,87 ; p = 0,004) par rapport au placebo.

Le Vx-001 est un vaccin à restriction HLA-A*0201 ciblant l'antigène tumoral de la télomérase humaine transcriptase inverse. Dans une étude de phase 2, 46 patients HLA-A*0201-positifs atteints d'un CBNPC avancé et présentant une maladie résiduelle ou progressive après un traitement de première ligne ont reçu six doses de Vx-001.

Le taux de réponse global (TRG) et le taux de MS étaient respectivement de 7 % et 28 %, avec une SSP médiane de 3,8 mois et une SG médiane de 19 mois.

Les patients qui ont développé des réponses immunitaires (définies comme l'augmentation significative du nombre de cellules formant des points d'interféron à partir de cellules mononucléaires du sang après la vaccination par rapport au bruit de fond) ont eu une durée de vie médiane significativement plus longue que les autres patients (40,0 mois contre 9,2 mois ; p=0,02).

La vaccination a été bien tolérée. Les effets indésirables les plus courants étaient légers comprenant réaction au site d'injection, anémie, fatigue et nausées. (71)

8.4.3. Le vaccin en tant que thérapie de première ligne

TG4010 est un vaccin composé du *Modified Vaccinia virus Ankara* (MVA) contenant la séquence de l'interleukine 2 et du MUC-1.

TIME est un essai de phase 2b/3 examinant l'ajout de l'immunothérapie TG4010 à la chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC avancé non traité précédemment et dont l'expression de MUC1 est supérieure ou égale à 50% des CT. Lors de la phase 2b, 222 patients ont été assignés au hasard pour recevoir TG4010 ou un placebo en plus de la chimiothérapie avec un doublet à base de platine.

Le critère d'évaluation principal était la SSP. Pour l'ensemble de la population étudiée, la médiane de la SSP pour les bras TG4010 et placebo était de 5,9 mois et 5,1 mois, respectivement (HR, 0,74 ; 95% CI, 0,55-0,98 ; P = 0,019). Cependant, la SG médiane, bien que numériquement supérieure chez les patients traités par TG4010, n'a pas démontré de résultats statistiquement satisfaisants (12,7 mois contre 10,6 mois ; HR : 0,78 ; IC à 95% : 0,57-1,06 ; p=0,055). L'événement indésirable le plus fréquent avec TG4010 était les réactions au site d'injection de grade 1 ou 2.

Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été associé au TG4010 uniquement. La phase 3 de l'étude TIME est en cours. (71)

8.4.4. Le vaccin chez les patients déjà traités

Une étude de phase 2 a évalué un vaccin tumoral composé d'un côté d'une lignée cellulaire *bystander* produisant le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages et exprimant le CD40L, et de l'autre de cellules tumorales allogéniques. Vingt-quatre patients ont été recrutés avec une médiane de quatre lignes de traitement systémique précédentes. Aucune réponse objective n'a été observée. La SSP et la SG médianes étaient de 1,7 et 7,9 mois, respectivement. Les effets indésirables courants comprenaient des maux de tête et une réaction au site d'injection.

GVAX est un vaccin anti-tumoral composé de cellules tumorales autologues mélangées à une lignée cellulaire allogène sécrétant un facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages.

Dans un essai de phase 1/2, 86 patients atteints de CBNPC avancé ont subi un prélèvement de tumeur pour la préparation du vaccin, et 49 patients ont finalement reçu le traitement vaccinal.

Au total, 76% des patients avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie avant la vaccination.

Aucune réponse objective n'a été observée, mais une durée de maladie stable supérieure ou égale à 12 semaines a été observée chez 14 % des patients. La SSP et la SG médianes étaient de 4,4 et 7,0 mois, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la fatigue, la dyspnée, les nausées et la fièvre. (71)

À ce jour, les essais autour du vaccin ne sont pas concluants et de nouvelles études sont à mettre en place afin d'explorer d'autres possibilités thérapeutiques dans ce domaine. (72)

8.5. Covid et Cancer du poumon

L'impact du Covid sur les patients atteints d'un cancer du poumon n'est pas encore bien défini. La pandémie est encore récente et seul le temps permettra d'établir les véritables conséquences qu'a eu le virus sur la population malade.

Néanmoins, la littérature s'est rapidement développée afin de fournir au plus vite des données exploitables concernant la potentielle comorbidité du virus avec le cancer du poumon.

Les premiers résultats ne semblent pas démontrer que le cancer du poumon soit un facteur de risque important de susceptibilité au Covid ou d'aggravation en cas d'infection, du moins pas au même niveau que les maladies cardiovasculaires, la BPCO ou encore le diabète. (73)

8.5.1. Étude TERAVOLT

L'étude TERAVOLT a étudié entre le 26 mars et le 12 avril 2020 un total de 200 patients atteints du COVID-19 et de cancers thoraciques dans 8 pays différents. L'âge médian était de 68 ans et 72% des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1. 81% de la population étudiée étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs, 76% étaient atteints d'un CBNPC et 74% étaient sous traitement au moment du diagnostic de l'infection au COVID-19, avec 57% avec un traitement de première ligne.

76% de ces patients furent hospitalisés et un tiers d'entre eux sont décédés. 10% des patients éligibles au service de soins intensifs y furent admis et les 90% restants furent seulement hospitalisés.

Un risque augmenté de décès fut démontré chez les patients ayant plus de 65 ans, fumeur ou ancien fumeur, sous chimiothérapie seule et par la présence d'une comorbidité dans les analyses univariées.

Dans les analyses multivariées, seul un historique de tabagisme fut associé à un risque augmenté de décès. (74)

8.5.2. Rapport de l'Institut Curie

L'institut Curie rapporte l'expérience qu'elle a pu acquérir lors de la première vague de Coronavirus sur les mesures à prendre afin d'appréhender au mieux la gestion de cette crise.

On retrouve deux problématiques principales à savoir la limitation du risque de transmission du virus SARS-CoV-2 et la bonne continuation de l'administration des traitements.

Du 13 mars au 25 avril 2020, sur les 141 patients atteints d'un cancer suivis, 26 sont décédés (soit un taux de mortalité de 18%).

Les patients atteints d'un cancer du poumon, ainsi que ceux atteints d'un cancer hématologique, avaient le moins bon pronostic (représentant chacun un taux de mortalité de 19%). (75)

9. Conclusion

Malgré le facteur de risque majeur contrôlable que représente le tabagisme, le cancer du poumon reste le cancer le plus meurtrier au monde.

Les politiques de prévention primaire ont fait leurs preuves avec la diminution de l'incidence des cas de cancer dans les pays ayant mis en place des campagnes de prévention du tabagisme ou d'arrêt du tabac le plus tôt possible.

Le dépistage du cancer du poumon, type de prévention secondaire, fait encore débat, mais présente des arguments favorables indéniables qui pousseront certainement la législation à changer à l'avenir.

En dernier rempart, il reste les traitements. Les progrès de la médecine ont permis de développer de nouvelles technologies permettant d'améliorer la prise en charge du cancer du poumon. Les thérapies ciblées d'abord, mais aussi les immunothérapies qui ont prouvé leur efficacité au cours des dernières années.

Les améliorations en termes de survie sont encore minces, mais le domaine est encore jeune et prometteur, ouvrant la voie à de nouvelles combinaisons de molécules existantes ou de nouveaux traitements.

Enfin, la crise sanitaire liée au coronavirus entraîne de nouvelles inconnues. L'accès aux vaccins en France a permis de protéger la majeure partie de la population contre le virus mais il faut cependant rester prudent et monitorer les potentiels effets à long terme de la maladie sur les patients, actuels ou futurs, atteints d'un cancer broncho-pulmonaire.

Annexes

Annexe 1 : Nomenclature “TNM” de stadification du CBNPC , 8^{ème} édition (28)

	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
T - Tumeur	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un (des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contralatérales ou hilaires contralatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contralatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe contralatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Annexe 2 : Score ECOG

0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction
1	Limité dans les activités physiquement fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'une activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de réaliser tout travail. Debout plus de 50% du temps d'éveil
3	Capable uniquement de réaliser certaines tâches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps d'éveil
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise
5	Décédé

Annexe 3 : Définition SFCTCV de la qualité de la résection (28)

Résection R	Définition
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines.
R1	Marges histologiquement non saines. Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place.

Annexe 4 : Taux de survie à 5 ans en fonction du stade du CBNPC (29)

Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Bibliographie

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21492>
2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [Internet]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
3. Sancho-Garnier H, Villet R, Rouëssé J, Dubois G, Denis J, Triboulet JP. Le dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faible dose (STFD) reste non justifié, mais peut être utile pour un bilan de santé des fumeurs. :10.
4. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan O, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*. déc 2015;1856(2):189-210.
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. mars 2020;41(1):1-24.
6. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/8/2021_8_1.html
7. MacRosty CR, Rivera MP. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med*. mars 2020;41(1):53-65.
8. El-Telbany A, Ma PC. Cancer Genes in Lung Cancer. *Genes Cancer*. juill 2012;3(7-8):467-80.
9. Risque tabagisme passif, tabac, cancer du poumon, cancer du fumeur, tumeur de la plèvre | Cancer et environnement [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/267-Tabac.ce.aspx>
10. Song M-A, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, et al. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 22 mai 2017;109(12):dix075.
11. Walley SC, Jenssen BP, Section on Tobacco Control. Electronic Nicotine Delivery Systems. *Pediatrics*. nov 2015;136(5):1018-26.
12. Goriounova NA, Mansvelter HD. Short- and Long-Term Consequences of Nicotine Exposure during Adolescence for Prefrontal Cortex Neuronal Network Function. *Cold Spring Harb Perspect Med*. déc 2012;2(12):a012120.

13. Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice J-C. [Cannabis smoking and lung cancer]. *Rev Mal Respir.* juin 2014;31(6):488-98.
14. Radon et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/277-Radon.ce.aspx>
15. L'amiante | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99amiante>
16. Definition of tumor mutational burden - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-mutational-burden>
17. Willis C, Fiander M, Tran D, Korytowsky B, Thomas J-M, Calderon F, et al. Tumor mutational burden in lung cancer: a systematic literature review. *Oncotarget.* 12 nov 2019;10(61):6604-22.
18. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
19. Hong S, Mok Y, Jeon C, Jee SH, Samet JM. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality. *Int J Cancer.* 2016;139(11):2447-55.
20. Les sites miniers d'uranium [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-locales/sites-miniers-uranium/Pages/sommaire.aspx#.YSzVv44zZhE>
21. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Le repérage de l'amiante dans les bâtiments [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/batiments/article/le-reperage-de-l-amiante-dans-les-batiments>
22. Siddiqui F, Siddiqui AH. Lung Cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
23. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol.* avr 2015;16(4):e165-72.

24. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 28 août 2017;7:193.
25. Latimer K, Mott T. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *Am Fam Physician.* 15 févr 2015;91(4):250-6.
26. McLean AEB, Barnes DJ, Troy LK. Diagnosing Lung Cancer: The Complexities of Obtaining a Tissue Diagnosis in the Era of Minimally Invasive and Personalised Medicine. *J Clin Med.* 29 juin 2018;7(7):163.
27. Tanoue LT. Lung Cancer Staging. *Clin Chest Med.* juin 2020;41(2):161-74.
28. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2021;75.
29. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 janv 2016;11(1):39-51.
30. Tang W, Peng Q, Lyu Y, Feng X, Li X, Wei L, et al. Risk prediction models for lung cancer: Perspectives and dissemination. *Chin J Cancer Res.* avr 2019;31(2):316-28.
31. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2015;191(1):19-33.
32. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening | NEJM [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1102873>
33. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 6 févr 2020;382(6):503-13.
34. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir.* 1 nov 2014;31(9):805-16.
35. Dayen C, Coëtmeur D, Lecerf C, Marty C, Paillot N, Goutorbe F, et al. Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) : étude KBP-2010-CPHG. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2014;31:A15.

36. Daniella P. KBP 2020 – Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.cphg.org/kbp-2020/>
37. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. sept 2017;72(9):825-31.
38. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2015;191(10):1166-75.
39. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2019;30(7):1162-9.
40. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2016;193(5):542-51.
41. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 11 sept 2021 [cité 20 oct 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00156-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00156-3/fulltext)
42. L'exposition moyenne des Français et les facteurs de variation [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-population/exposition-population-france-metropole/Pages/1-Exposition-population-France-moyenne-et-variabilite.aspx#.YXCBTxpBxhE>
43. Le Plan cancer 2003-2007 - Les Plans cancer [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2003-2007>
44. Synthèse-Rapport-final-Plan-cancer-2009-2013.pdf.
45. Plan-cancer-2014-2019-V4.pdf.

46. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2001613/fr/pertinence-du-depistage-du-cancer-broncho-pulmonaire-en-france-point-de-situation-sur-les-donnees-disponibles-analyse-critique-des-etudes-controlees-randomisees
47. Onugha OI, Lee JM. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;170:77-104.
48. Casiraghi M, Sedda G, Del Signore E, Piperno G, Maisonneuve P, Petrella F, et al. Surgery for small cell lung cancer: When and how. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 2021;152:71-7.
49. Maani EV, Maani CV. Radiation Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 oct 2021]. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537036/>
50. Radiothérapie et cancer, comment ça marche ? Quels effets secondaires des rayons ? [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur:
<https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-radiotherapie-comment-ca-marche>
51. Shi J-G, Shao H-J, Jiang F-E, Huang Y-D. Role of radiation therapy in lung cancer management - a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* juill 2016;20(15):3217-22.
52. Amjad MT, Kasi A. Cancer Chemotherapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 oct 2021]. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
53. Huang C-Y, Ju D-T, Chang C-F, Muralidhar Reddy P, Velmurugan BK. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *BioMedicine.* 7(4):23.
54. Taniguchi H, Sen T, Rudin CM. Targeted Therapies and Biomarkers in Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 20 mai 2020;10:741.
55. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 juin 2017;376(25):2415-26.

56. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
57. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: A Review in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Drugs*. juin 2020;80(8):813-9.
58. libtayo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_fr.pdf
59. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 13 févr 2021;397(10274):592-604.
60. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 1 oct 2020;383(14):1328-39.
61. tecentriq-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf
62. Horn L, Mansfield AS, Szcześna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 6 déc 2018;379(23):2220-9.
63. imfinzi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_fr.pdf
64. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 nov 2017;377(20):1919-29.
65. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 23 nov

- 2019;394(10212):1929-39.
66. Rajabi M, Mousa SA. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines*. juin 2017;5(2):34.
 67. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol*. févr 2016;39(1):98-106.
 68. yervoy-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fr.pdf
 69. Govindan R, Szczesna A, Ahn M-J, Schneider C-P, Gonzalez Mella PF, Barlesi F, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2017;35(30):3449-57.
 70. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2021;22(2):198-211.
 71. Du L, Herbst RS, Morgensztern D. Immunotherapy in Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. févr 2017;31(1):131-41.
 72. Kelly RJ, Giaccone G. Lung Cancer – Vaccines. *Cancer J Sudbury Mass*. sept 2011;17(5):302-8.
 73. Chouaid C. Cancer du poumon à l'ère du COVID-19. *Rev Mal Respir Actual*. déc 2020;12(2):2S378-82.
 74. Garassino MC, Whisenant JG, Huang L-C, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 1 juill 2020;21(7):914-22.
 75. Frelaut M, Vaflard P, Vuagnat P, Bozec L, Moreau P, Kriegel I, et al. Première vague COVID-19 : expérience d'un centre de lutte contre le cancer. *Bull Cancer (Paris)*. juin 2021;108(6):571-80.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire : 2021/2022

Nom : Niset

Prénom : Pierre

Titre de la thèse :

Prise en charge du cancer du poumon : Impact des immunothérapies et état des lieux du dépistage en France suite à la pandémie de coronavirus

Mots-clés :

Cancer du poumon, dépistage, immunothérapies, Covid

Résumé :

Le cancer du poumon représente un enjeu majeur de santé publique dans le monde. Quelles sont les nouvelles dynamiques épidémiologiques et étiologiques de ce cancer de nos jours ? Comment le dépistage peut-il apporter une plus-value dans la prise en charge des patients en France ? De quelle manière les nouvelles immunothérapies sont-elles inscrites dans les schémas thérapeutiques existants ?

Membres du jury :

Président de Jury : Carnoy Christophe, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directrice de Thèse : Pinçon Claire, Maître de conférences, Faculté de pharmacie Université de Lille

Membres extérieurs :

Godard Sarah, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Biologiste

Boitte Merwann, Docteur en Pharmacie, MSL chez Astrazeneca