

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 novembre 2024
Par Madame TIFOUN Ouerdia**

**LES NOUVELLES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DANS LES
STADES RESECABLES DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES
CELLULES : L'IMMUNOTHERAPIE EN STRATEGIE NEOADJUVANTE ET
PERIOPERATOIRE**

Membres du jury :

Président : Monsieur le professeur des universités SIEPMANN Juergen, Professeur de pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Professeur des universités SIEPMANN Florence, Professeur de pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame Govart Annelise, Docteur en pharmacie, Directeur associé affaires médicales, Bristol Myers Squibb

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais

M.	OSTYN	Gaël	Anglais
----	-------	------	---------

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Cette thèse représente l'aboutissement d'un long chemin, pavé d'efforts, de sacrifices, et de soutien inestimable de la part de nombreuses personnes que je tiens à remercier du fond du cœur.

Tout d'abord, je dédie cette thèse à mon frère Moumouh, mon meilleur ami, qui m'a toujours soutenu et m'a motivée, nos trajets vers le lycée ensemble, chaque matin, me manquent, je t'aime.

Je remercie profondément mes parents, qui ont fait des sacrifices immenses pour nous offrir à mes frères, Amar et Moumouh, à ma grande sœur Lynda, et à moi-même toutes les opportunités possibles. Leur amour, leur soutien sans faille, et leur confiance en notre réussite ont été les piliers de mon parcours, je vous aime.

Je remercie ma grande sœur Lynda, mon âme sœur, et mon grand frère Amar, mon protecteur, leur conjoints respectif Najib et Amelle ainsi que mes neveux Laya, Adam et Aylan. Je vous aime profondément.

Je remercie tous mes amis pour avoir rendu ce parcours si enrichissant et agréable. Vous avez transformé ces années en une aventure inoubliable, faite de rires, de défis partagés, de voyages inoubliables et de soutien.

Je tiens à remercier et exprimer ma gratitude envers le Professeur Florence Siepmann, ma directrice de thèse pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse. Un grand merci pour votre disponibilité, votre réactivité et votre bienveillance.

Je tiens à remercier le Professeur Juergen Siepmann de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Je remercie également le docteur Govart Annelise, directeur associé affaires médicales chez BMS, d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et merci pour tes précieux conseils et ta pédagogie en tant que manager.

Je remercie tous les professeurs qui m'ont accompagnée depuis mes débuts à l'école primaire jusqu'à la fin de mon cursus universitaire. Chacun d'entre eux a contribué à forger la personne et la professionnelle que je suis aujourd'hui.

Je tiens à remercier tous mes mentors de stages et d'alternances pour leur accompagnement et leurs précieux conseils tout au long de mon parcours professionnel. Chacun d'entre vous a joué un rôle essentiel dans ma formation, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Liste des abréviations

HAS : Haute Autorité de Santé

AP : Accès Précoce

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petite Cellules

CM : CheckMate

KN : Keynote

PD-1: Programmed cell Death protein 1

PD-L1: Programmed cell Death-Ligand 1

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

pCR: Pathological Complete Response

MPR: Major Pathological Response

EFS: Event-Free Survival

DFS: Disease-Free Survival

OS: Overall Survival

Table des matières

I. Introduction	19
II. Généralités sur les cancers Bronchiques.....	21
1. Le cancer : notions générales.....	21
1.1 Le cancer en France en quelques chiffres	21
1.2 Physiopathologie des cancers.....	24
1.3 La carcinogenèse	25
1.4 Classification des cancers.....	29
1.5 Le cancer du poumon	32
1.5.1 Anatomie et physiologie respiratoire.....	32
1.5.2 La carcinogenèse.....	35
1.5.3 Les facteurs de risque	37
1.5.4 Les types de cancers	39
2. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	41
2.1 Épidémiologie et facteurs de risque	41
2.2 Anatomie pathologique et sous-types histologiques	42
2.3 Diagnostic : méthodes cliniques, biologiques, et radiologiques.....	42
3. L'immunothérapie dans le CBNPC.....	44
3.1 Les anticorps monoclonaux.....	44
3.2 Principe de production.....	44
3.3 Les familles d'anticorps monoclonaux.....	45
3.4 Les anticorps monoclonaux anti PD-1 / PD-L1	47
3.5 Le mécanisme d'action des anti PD-1.....	49
4. Prise en charge du CBNPC métastatique et localement avancé.....	53
4.1 Présentation des stades métastatiques et localement avancé.....	53
4.2 Stratégies de traitement pour les CBNPC localement avancés non résécables.....	53

4.3	Stratégies de traitement pour les CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique	54
4.4	Stratégie de traitement pour les CBNPC métastatiques avec addiction oncogénique (EGFR, ALK).....	56
III.	Prise en charge des stades résécables du CBNPC avant 2023.....	58
1.	Généralités	58
1.1	Définition des stades résécables	58
1.2	Résécabilité et opérabilité.....	58
1.3	La stadification TNM.....	59
1.4	Les critères de la résecabilité.....	62
1.5	Rôle de la chirurgie dans les stades précoces.....	65
2.	Prise en charge avant l'avènement de l'immunothérapie (avant 2023).....	66
2.1	Bilan pré-thérapeutique	66
2.2	Bilan préopératoire	68
2.3	Chirurgie : techniques et résultats	68
2.4	Chimiothérapie néoadjuvante	69
2.5	Chimiothérapie adjuvante	70
2.6	Radiothérapie adjuvante	70
IV.	Prise en charge des stades résécables avec immunothérapie	72
1.	Stratégie néoadjuvante.....	72
1.1	Etude Checkmate 816.....	73
1.1.1	Design de l'étude	73
1.1.2	Population de l'étude	74
1.1.3	Les critères d'inclusion.....	74
1.1.4	Les critères d'exclusion	75
1.1.5	Les objectifs et critères d'évaluation de l'études.....	75
1.1.6	Les données d'efficacité	77
1.1.7	Les données de tolérance	80

1.2	Impact sur le pronostic et la survie globale.....	81
1.3	Nouvelles recommandations thérapeutiques pour les stades résécables	81
1.4	L'accès précoce de nivolumab dans les stades résécables	82
2.	Stratégies péri-opératoires	85
1.1	Keynote 671	85
1.1.1	Design de l'étude	85
1.1.2	Population de l'étude	85
1.1.3	Donnée d'efficacité.....	86
1.1.4	Données de tolérance.....	87
1.2	CheckMate 77T	87
1.2.1	Design de l'étude	87
1.2.2	Population de l'étude.....	88
1.2.3	Données d'efficacité	88
1.2.4	Données de tolérance.....	89
1.3	AEGEAN	89
1.3.1	Design de l'étude	89
1.3.2	Population de l'étude.....	90
1.3.3	Donnée d'efficacité et de tolérance	90
V.	Choisir entre stratégie néoadjuvante et périopératoire	92
1.	Comparaison des données des études péri-opératoires et néoadjuvante.....	95
2.	Stratégie neoadjuvante vs stratégie périopératoire	102
1.1	La comparaison indirecte CM77T vs 816.....	102
1.1.1	Méthodologie.....	102
1.1.1	Population.....	103
1.1.2	Résultats.....	104
1.1.3	Conclusion	106
3.	Les indicateurs de pronostic : pCR et ctDNA	108

1.1	La réponse pathologique complète.....	108
1.2	L'ADN tumoral circulant	109
VI.	Discussion.....	112
VII.	Conclusion	115
VIII.	Bibliographie.....	116

Figure 1 : Incidence des cancers en France en 2023(6).....	21
Figure 2 : La mortalité par cancer en France en 2018(6)	23
Figure 3 : L'évolution du taux de survie à 5 ans (6)	24
Figure 4 : Mécanisme du développement tumoral	26
Figure 5 : Microenvironmental regulation of primary tumor progression and metastasis (12)29	
Figure 6 : L'anatomie des poumons dans le corps humain	34
Figure 7 : Les échanges gazeux au niveau des alvéoles pulmonaires.....	35
Figure 8 : les sous-types histologiques des CBNPC.....	40
Figure 9 : Le cancer bronchique en France (2).....	41
Figure 10 : Les sous-types histologiques des CBNPC.....	42
Figure 11 : Procédé de production d'Ac monoclonaux spécifiques d'un antigène donné, selon G. Köhler et C. Milstein.	45
Figure 12 : les types des anticorps monoclonaux	47
Figure 13 : L'inhibition des voies CTLA-4 et PD-1(27)	48
Figure 14 : Les voies de signalisation qui régulent l'expression de PD-1/PD-L1 (28).....	49
Figure 15 : Voie de signalisation intracellulaire médiée par PD-1 à l'activation de cellule T (29)	50
Figure 16 : les voies PD-1/PD-L1, PD-1/PD-L2 et leur importance dans les immunothérapies anti-cancéreuses(30)	52
Figure 17 : les anticorps monoclonaux anti PD-1, anti PD-L1 et anti CTLA-4 (31)	52
Figure 18 : Arbre décisionnel stade IIIA non opérable, IIIB et IIIC (22).....	54
Figure 19 : 8e classification TNM du cancer du poumon (34).....	61
Figure 20 : Comparaison entre les classifications TNM 7, 8 et 9e édition (22)	62
Figure 21 : Résumé consensuel de la résecabilité chirurgicale pour le cancer du poumon non à petites cellules (35).....	65
Figure 22 : Design de l'étude checkmate 816.....	74
Figure 23 : La survie sans évènement dans la CM 816(40)	77
Figure 24 : La réponse pathologique complète dans la CM816 (40)	78
Figure 25 : la médiane de survie globale dans la CM 816 (40).....	79
Figure 26 : les données de tolérance de la CM 816 (40)	80

Resumé

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable, en particulier grâce aux études récentes telles que CheckMate 816, KEYNOTE-671 et AEGEAN, qui ont démontré des bénéfices significatifs en termes de réponse pathologique complète, de survie sans événement, et de survie globale. En France, le traitement néoadjuvant par immunothérapie est désormais accessible pour les stades résécables II-IIIa depuis septembre 2023, nécessitant des ajustements rapides dans le parcours de soins, incluant des tests de biomarqueurs et des tests d'anatomopathologie pour une prise de décision optimale. L'immunothérapie néoadjuvante a démontré son efficacité dans les stades résécable et a posé le défi de sélection des profils de patients qui devraient continuer un an d'immunothérapie en adjuvant après chirurgie. Cette thèse explore l'impact de l'immunothérapie dans le traitement néoadjuvant et périopératoire des CBNPC résécables, les défis pratiques associés à choisir la meilleure option thérapeutique pour le patient entre ces deux stratégies.

Mots clés : CBNPC, résécable, stade II-IIIa, immunothérapie, néoadjuvant, périopératoire.

Abstract

Immunotherapy has revolutionized the management of resectable non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly through recent studies such as CheckMate 816, KEYNOTE-671, and AEGEAN, which have demonstrated significant benefits in terms of pathological complete response, event-free survival, and overall survival. In France, neoadjuvant immunotherapy is now accessible for resectable stage II-IIIa NSCLC as of September 2023, requiring rapid adaptations in the care pathway, including biomarker and anatomical pathology testing for optimal decision-making. Neoadjuvant immunotherapy has shown efficacy in resectable stages, raising the challenge of selecting patient profiles for whom a year of adjuvant immunotherapy should be continued post-surgery. This thesis explores the impact of immunotherapy in the neoadjuvant and perioperative settings on the treatment of resectable NSCLC, addressing the practical challenges in selecting the optimal therapeutic approach for each patient between these two strategies.

Keywords: NSCLC, resectable, stage II-IIIa, immunotherapy, neoadjuvant, perioperative

I. Introduction

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde et la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez la femme en France (1), il représente un enjeu de santé publique majeur. Parmi les différents types de cancers, le cancer bronchique, ou cancer du poumon, représente une des principales causes de décès par cancer ; en effet c'est la première cause de décès en France chez les hommes avec 20500 décès en 2021 (2) et la seconde cause de décès chez les femmes, après le cancer du sein, avec 9900 décès enregistrés en 2021(2).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le type de cancer du poumon le plus fréquent avec 85 % des cas enregistrés (2). C'est une entité hétérogène tant sur le plan histologique, biologique et clinique, ce qui peut présenter des défis dans la prise en charge des patients malgré les évolutions thérapeutiques majeures de ces dernières années dans ce domaine.

Pendant très longtemps, le traitement du cancer du poumon reposait principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (3). L'immunothérapie est arrivée en 2015 pour révolutionner et bouleverser la prise en charge des cancers bronchiques métastatiques. Pour les patients présentant des stades résécables du CBNPC, la chirurgie est considérée comme le traitement de référence, parfois complétée par une chimiothérapie adjuvante pour améliorer le pronostic des patients et parfois précédé d'une chimiothérapie néoadjuvante mais cela n'était fait que pour environ 6 à 7% des patients (4). Néanmoins, malgré ces avancées, le taux de récurrence et les pronostics des patients à long terme restent malheureusement non satisfaisants tant dans les stades métastatiques que les stades précoces.

Avec les innovations en cancérologie généralement en oncologie thoracique particulièrement, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont progressivement émergé. La découverte de mutations et addictions oncogéniques qui ont mené à l'introduction des thérapies ciblées ont permis d'améliorer la prise en charge des formes avancées et métastatiques du CBNPC en offrant des options de traitements personnalisées. Cependant, une véritable révolution dans l'amélioration de la survie des patients à long terme ainsi que leur qualité de vie est survenue avec l'introduction de l'immunothérapie, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme les anti-PD-1 et anti-PD-L1, redéfinissant les standards de prise en charge des patients.

L'immunothérapie a permis non seulement d'améliorer significativement la survie globale des patients atteints de CBNPC métastatique, mais a également montré des résultats prometteurs dans les stades résécables de la maladie ce qui mènera à un bouleversement de la prise en charge des patients avec CBNPC stades résécables en 2023. Les études de l'immunothérapie en néoadjuvant ou en péri-opératoires ont pu montrer un bénéfice sur la survie sans progression et la survie globale des patients mais elles ont également introduit l'évaluation de la réponse pathologique dans les différentes discussions de prise en charge de patients avec CBNPC résécable.

L'émergence de ces nouvelles stratégies ont incontestablement ouvert la voie à de nouvelles recommandations et stratégies de prise en charge des patients atteints de CBNPC résécable mais soulèvent beaucoup de points d'interrogations et de défis tant sur l'accès au traitement, le parcours de soins des patients et le défis du choix de la stratégie thérapeutique optimale pour chaque patient.

À travers cette thèse, Je vous propose d'examiner de manière approfondie l'évolution des stratégies thérapeutiques dans les stades résécables du CBNPC, avec une attention particulière portée aux révolutions apportées par l'immunothérapie.

Grâce à une revue bibliographique ainsi que mon expérience dans le démarrage de l'accès précoce post-AMM de nivolumab en traitement néoadjuvant dans les stades II à IIIA, dont j'avais la responsabilité en tant que responsable médical en oncologie thoracique, nous analyserons comment l'introduction de cette nouvelle approche a bouleversé le système de soins et a permis d'améliorer le pronostic des patients, tout en soulignant les défis et perspectives futurs dans la gestion de ces stades précoces des CBNPC et comment l'arrivée des stratégies péri-opératoires pourraient modifier l'image du paysage thérapeutique des stades résécables du cancer bronchique non à petites cellules.

II. Généralités sur les cancers Bronchiques

1. Le cancer : notions générales

1.1 Le cancer en France en quelques chiffres

Cette section de la thèse se base sur les données communiquées dans la 4^e édition du panorama des cancers en France, établi par l'institut national du cancer (L'INCa).

En 2023, la France a enregistré 433 136 nouveaux cas de cancer, avec un total de 157 400 décès attribués à cette maladie. Cela représente environ 1 200 nouveaux cas diagnostiqués chaque jour sur toute l'année. Les types de cancer les plus fréquents sont le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer colorectal, et le cancer du poumon (5).

Parmi ces 433 136 nouveaux cas de cancer : 245 610 ont été diagnostiqués chez les hommes et 187 526 chez les femmes (5).

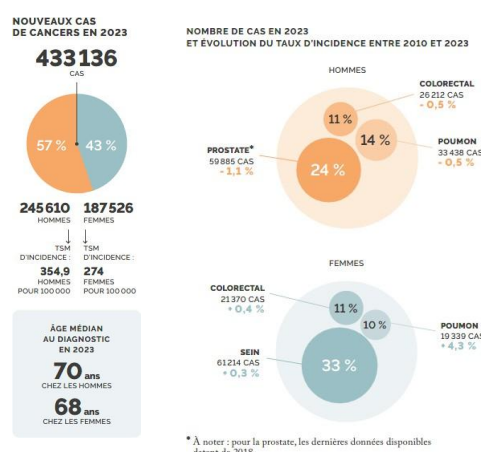


Figure 1 : Incidence des cancers en France en 2023(6)

Entre 1990 et 2023, l'incidence des cancers a presque doublé en France, avec un nombre annuel de nouveaux cas passant de 216 130 en 1990 à 433 136 en 2023. Cette augmentation peut être attribuée principalement à l'évolution démographique ; la croissance et le vieillissement de la population, mais également à une augmentation du risque de cancers liée aux comportements et aux expositions environnementales (6).

Chez les hommes, le nombre de cas de cancer est passé de 124 290 en 1990 à 245 610 en 2023, avec une augmentation de 98 %. Cette hausse peut s'expliquer par une augmentation de la population de 30 % et un vieillissement de 48 %, tandis que 20 % de cette croissance est due à l'augmentation du risque de cancer. Pour les femmes, l'évolution est encore plus marquée : de 91 840 nouveaux cas en 1990, le nombre est monté à 187 526 en 2023, soit une augmentation

de 104 %. Les facteurs démographiques y contribuent à hauteur de 57 % et l'augmentation du risque de cancer de 47 % (6).

Le vieillissement de la population est un facteur clé dans cette augmentation. En effet, entre 1990 et 2023, la proportion de la population âgée de 60 à 90 ans est passée de 15,8 % à 24,4 % chez les hommes et de 20,8 % à 27,6 % chez les femmes. L'âge médian au diagnostic est désormais de 70 ans pour les hommes et de 68 ans pour les femmes (5).

En termes de disparité entre les sexes, bien que les hommes continuent à avoir une incidence de cancer plus élevée que les femmes (TSM de 354,9 pour 100 000 hommes contre 274 pour 100 000 femmes), certains types de cancers montrent une évolution plus préoccupante chez les femmes. Par exemple, le cancer du poumon, qui a longtemps été majoritairement masculin, connaît une forte progression chez les femmes, avec une augmentation de 659 % du nombre de cas depuis 1990 (6).

Cette évolution des cancers, bien que largement influencée par l'âge et la démographie, est également due à des comportements à risque tels que le tabagisme, responsable de 28,5 % des nouveaux cas de cancers chez les hommes et de 9,3 % chez les femmes en 2018. L'alcool et les mauvaises habitudes alimentaires sont également des facteurs de risque importants (6).

Concernant le taux d'incidence, Ces données indiquent une tendance encourageante chez les hommes, avec une réduction ou une stabilisation de l'incidence des cancers les plus courants tels que ceux de la prostate, du poumon et colorectal (6).

Cependant, chez les femmes, une tendance inquiétante émerge avec une hausse notable de l'incidence du cancer du poumon (augmentation de 5 %) et du pancréas (augmentation de 3,3 %) . Bien que les incidences des cancers du sein et colorectal augmentent également, de 0,9 % et 0,2 % respectivement, le nombre de cas de cancer du col de l'utérus montre une diminution de 1,4 % (6) (7).

Entre 2010 et 2018, il y'a eu une baisse annuelle de la mortalité par cancer de 2,0 % chez les hommes et de 0,7 % chez les femmes en France. Cette diminution peut être attribuée à une combinaison de diagnostics plus précoces, à l'amélioration de l'efficacité des traitements, ainsi qu'à une réduction globale du risque de décès lié au cancer (6).

Pour les hommes, le cancer du poumon reste la principale cause de mortalité par cancer, suivi par les cancers colorectaux et de la prostate (6).

Chez les femmes, le cancer du sein reste en tête des causes de décès par cancer, devançant le cancer du poumon et le cancer colorectal (6).

L'âge médian au moment du décès dû au cancer en 2018 était de 73 ans pour les hommes et de 75 ans pour les femmes, reflétant l'impact continu de cette maladie sur la population adulte et âgée (6).

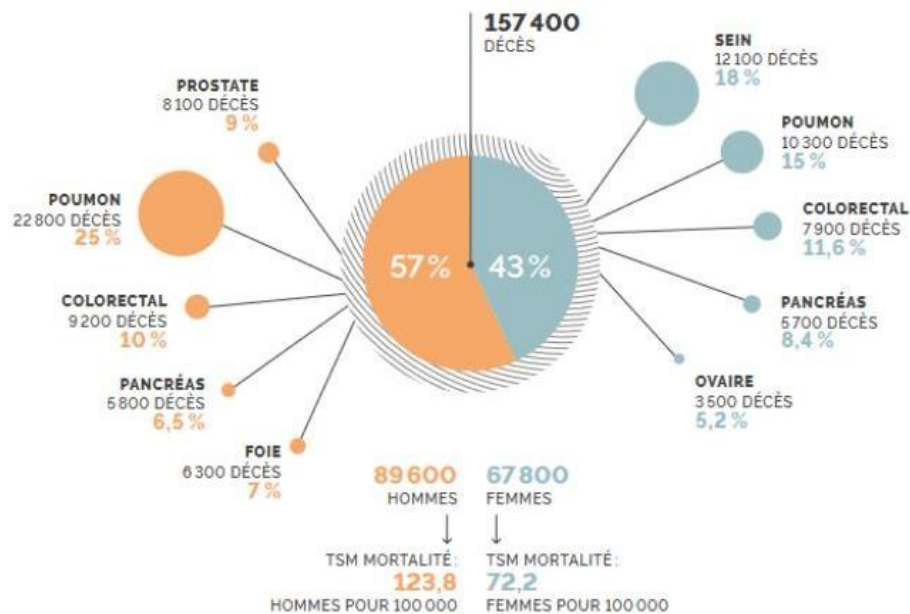


Figure 2 : La mortalité par cancer en France en 2018(6)

La survie à 5 ans de personnes atteintes de cancers et diagnostiquées entre 2005 et 2010 varie selon la localisation cancéreuse. D'autres paramètres, comme l'âge et l'état de santé général au moment du diagnostic, entrent également en ligne de compte. Par ailleurs, plus un cancer est dépisté dans les stades précoces, meilleures sont les chances de survie (6).

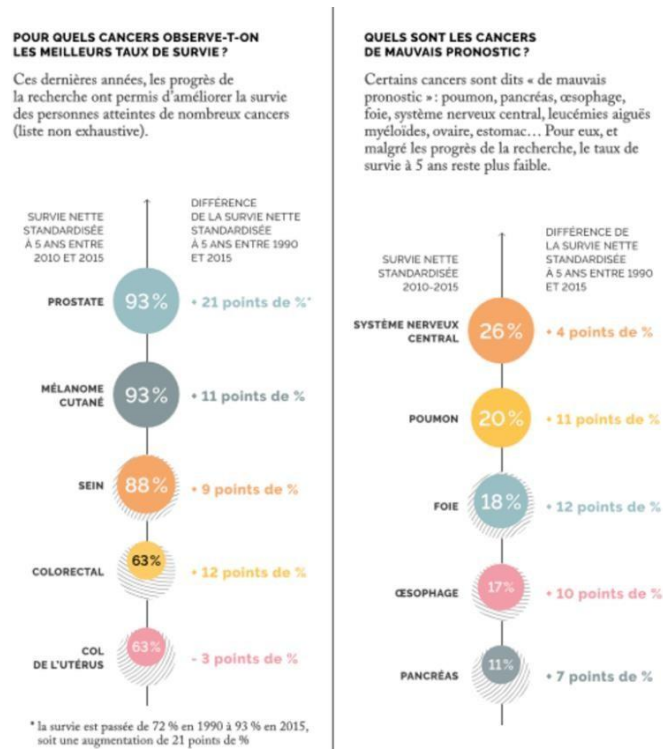


Figure 3 : L'évolution du taux de survie à 5 ans (6)

1.2 Physiopathologie des cancers

Le cancer est une maladie complexe et multifactorielle, causée par des altérations génétiques qui perturbent les mécanismes de régulation de la prolifération, de la différenciation et de la mort cellulaire. Le cancer implique la croissance et la propagation incontrôlées de cellules tumorales dans le corps. Cette croissance incontrôlée peut envahir et détruire les tissus sains, ainsi des cellules cancéreuses de la tumeur primaire vont se propager à des organes distants du corps par le sang et le système lymphatique : ce sont les métastases, la principale cause de mortalité liée au cancer. Ce processus métastatique implique plusieurs étapes : l'invasion locale, l'intravasation dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, la survie dans la circulation, l'extravasation dans les tissus distants et la colonisation de ces tissus pour former des tumeurs secondaires. Les cellules cancéreuses métastatiques subissent souvent une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), un processus qui améliore leur motilité et leur invasivité (8) (9).

Plusieurs caractéristiques appelées “marqueurs du cancer” décrivent les capacités biologiques acquises au cours du développement des tumeurs humaines. Ces marqueurs incluent :

- **Maintien de la signalisation proliférative** : Les cellules cancéreuses peuvent continuellement se stimuler elles-mêmes et les cellules environnantes pour se multiplier.

Cela est souvent dû à des mutations dans les gènes codant pour les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou les molécules de signalisation en aval (9).

- **Évasion des suppresseurs de croissance** : Les cellules cancéreuses peuvent inactiver les gènes suppresseurs de tumeurs, tels que TP53 et RB1, qui inhibent normalement la division cellulaire (9).
- **Résistance à la mort cellulaire** : Les cellules cancéreuses peuvent échapper à l'apoptose, leur permettant de survivre malgré des dommages génétiques significatifs. Cela est souvent réalisé par des mutations dans les gènes régulant les voies apoptotiques (9).
- **Immortalité répllicative** : Les cellules cancéreuses peuvent maintenir la longueur des télomères, évitant ainsi le processus normal de sénescence cellulaire qui limite le nombre de divisions cellulaires (8).
- **Induction de l'angiogenèse** : Les cellules cancéreuses peuvent promouvoir la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour approvisionner la tumeur en croissance en oxygène et en nutriments (9).
- **Activation de l'invasion et des métastases** : Les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus environnants et se propager à des organes distants, formant des tumeurs secondaires (9).

La formation de cellules tumorales et leur prolifération en une tumeur, un cancer, est donc un parcours complexe guidé par ce que nous appelons la carcinogénèse.

1.3 La carcinogénèse

La carcinogénèse est le processus par lequel les cellules normales se transforment en cellules cancéreuses. Cette transformation est caractérisée par une série de changements génétiques et épigénétiques, et se déroule généralement sur une période considérable, pouvant aller jusqu'à 60 ans (10).

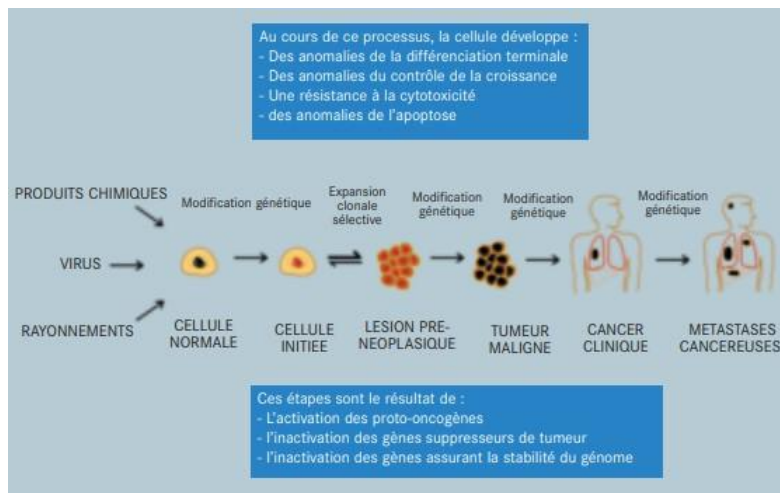


Figure 4 : Mécanisme du développement tumoral

Le processus de carcinogénèse implique plusieurs étapes clés :

1. Initiation

- **Mutations Génétiques :** Le cancer est fondamentalement une maladie génétique résultant de mutations et d'altérations de l'ADN des cellules. La phase d'initiation commence par des mutations génétiques, qui peuvent être héritées, induites par des facteurs environnementaux (en raison de l'exposition à des agents carcinogènes tels que les rayons UV, les radiations ionisantes ou certains produits chimiques) ou survenir spontanément (9).

Les altérations génétiques impliquent couramment deux classes de gènes : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

- Les oncogènes sont des formes mutées de gènes normaux (proto-oncogènes) qui favorisent la croissance et la division cellulaires. Lorsqu'ils sont mutés, ils deviennent hyperactifs et entraînent la prolifération incontrôlée des cellules (9). Des exemples d'oncogènes incluent MYC, RAS et HER2/neu. Ces gènes peuvent être activés par des mutations ponctuelles, des amplifications géniques ou des translocations chromosomiques (11).
- Les gènes suppresseurs de tumeurs fonctionnent normalement pour restreindre la croissance cellulaire et promouvoir la réparation de l'ADN endommagé ou induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les cellules avec des dommages irréparables (9). Les mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs entraînent la perte de ces fonctions régulatrices, contribuant à la croissance cellulaire incontrôlée. Des exemples de gènes suppresseurs de tumeurs incluent TP53, RB1 et BRCA1/2. La perte de fonction de ces gènes peut

survenir par des mutations ponctuelles, des délétions ou un silence épigénétique (11).

Ces mutations peuvent également d'autres gènes critiques impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (10).

- Modifications Épigénétiques : En parallèle des mutations génétiques, des changements épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et la modification des histones peuvent également jouer un rôle crucial dans l'initiation de la carcinogenèse (10).

2. Promotion

- Prolifération Cellulaire : Au cours de cette phase, les cellules initiées subissent une expansion clonale sélective. Cela est souvent dû à des agents non mutagènes comme l'alcool et l'amiante, qui provoquent une irritation cellulaire et favorisent la prolifération (10).
- Inflammation et Désorganisation Tissulaire : L'inflammation chronique et les dommages tissulaires peuvent faciliter l'évasion des cellules initiées, fournissant un environnement propice à leur croissance et à la formation de clones pré-néoplasiques (10).

3. Progression

- Mutations Supplémentaires et Instabilité Génétique : Dans la phase de progression, des mutations s'accumulent dans l'ADN génomique des cellules cancéreuses, conduisant à une instabilité génétique. Cette instabilité peut résulter de défauts dans les mécanismes de réparation de l'ADN, d'erreurs lors de la réplication de l'ADN ou de l'exposition à des agents mutagènes (9). L'accumulation d'altérations génétiques conduit à l'évolution des cellules cancéreuses et entraîne la formation de sous-clones avec des profils génétiques distincts, favorisant une compétition néodarwinienne où les clones les plus agressifs (avec une prolifération accrue, une résistance à l'apoptose et la capacité de métastaser...) prédominent (10).
- Métastase : Les sous-clones les plus malins peuvent acquérir la capacité d'envahir les tissus environnants sains et de se propager à des sites distants (métastase). L'angiogenèse (processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de ceux existants) joue un rôle critique pour la croissance tumorale et les métastases (10). Les tumeurs sécrètent des facteurs pro-angiogéniques tels que le facteur de croissance

endothélial vasculaire (VEGF) pour stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, assurant un approvisionnement suffisant en oxygène et en nutriments (9).

Malgré les avancées dans les recherches en lien avec la carcinogenèse et les cancers en général, ce domaine garde encore pleins de mystères que nous continuons à découvrir, comme :

- Le lien entre le cancer et le vieillissement : Le vieillissement constitue un facteur de risque majeur pour le cancer, avec une incidence de la plupart des cancers qui augmente de manière exponentielle avec l'âge (8). Cette relation entre vieillissement et cancer peut s'expliquer en partie par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et la diminution de l'efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN et de la surveillance immunitaire (8) (11). Le vieillissement entraîne également la sénescence cellulaire, un état d'arrêt permanent du cycle cellulaire qui agit comme une barrière contre la tumorigénèse. Cependant, les cellules sénescents peuvent aussi contribuer au vieillissement et au développement de pathologies liées à l'âge, y compris le cancer, en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, des facteurs de croissance et des protéases, un ensemble de sécrétions connu sous le nom de phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) (11).
- Le microenvironnement tumoral (TME) : Le microenvironnement tumoral joue un rôle crucial dans le développement et la progression du cancer. Le TME se compose de cellules cancéreuses, de cellules stromales environnantes, de cellules immunitaires, de vaisseaux sanguins et de composants de la matrice extracellulaire. Les interactions entre les cellules cancéreuses et le TME peuvent influencer la croissance tumorale, l'angiogenèse, les métastases et la réponse à la thérapie. Par exemple, les macrophages associés aux tumeurs et d'autres cellules immunitaires peuvent sécréter des facteurs qui favorisent la croissance tumorale et suppriment les réponses immunitaires anti-tumorales (12).

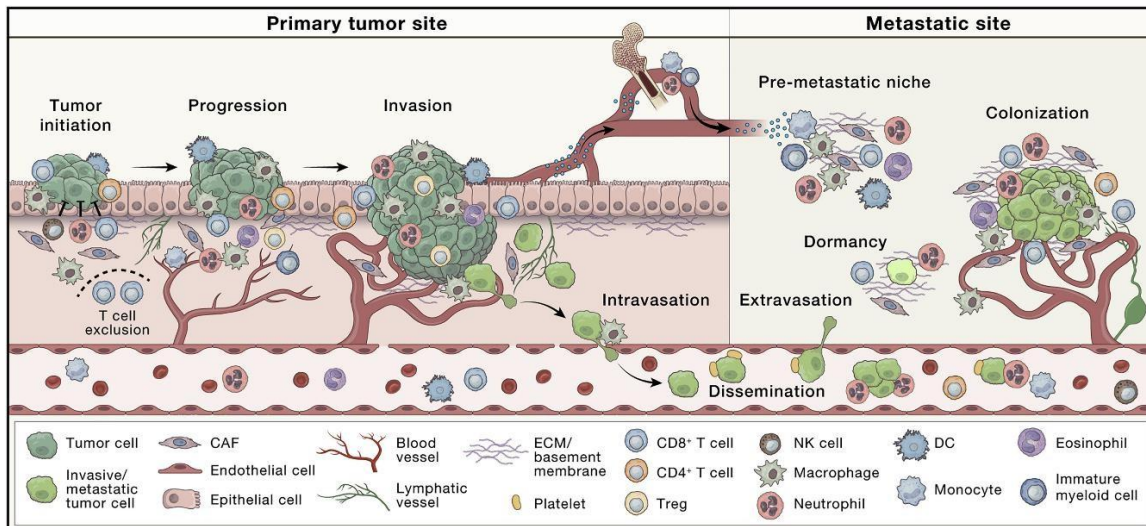


Figure 5 : Microenvironmental regulation of primary tumor progression and metastasis (12)

- Mécanismes de Défense de l'organisme : Le corps humain essaie de se défendre, par le biais de plusieurs mécanismes, en réponse à la formation de cellules tumorales ou pour prévenir leur apparition, parmi ces mécanismes :
 - Réponse au Stress Oxydatif : Les cellules utilisent des mécanismes pour combattre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées lors du stress oxydatif, comme lors des expositions aux rayons UV ou les radiations ionisantes (10).
 - Réparation de l'ADN : Les cellules activent des systèmes de réparation de l'ADN pour réparer le génome endommagé. Les lésions non réparées peuvent entraîner la mort cellulaire pendant la mitose ou l'apoptose (10).
 - Communication Intercellulaire : Les cellules communiquent avec les cellules voisines sur la présence de dommages, ce qui peut déclencher l'apoptose des cellules transformées par le biais de signaux intercellulaires (10).

1.4 Classification des cancers

La classification des cancers repose sur plusieurs critères, qui permettent de mieux comprendre la nature des tumeurs et de choisir les stratégies thérapeutiques les plus optimales pour le patient. Il est important de classer les cancers en fonction de leur origine cellulaire, de leur degré d'invasion et de leur stade évolutif. Cela permet non seulement de prédire le comportement biologique de la tumeur, mais également de définir les options thérapeutiques les plus appropriées pour chaque patient. Il existe plusieurs éléments de classification d'un cancer :

- Classification histologique (13):

Type de cancer	Origine tissulaire	Incidence	Sous-type histologique / Exemples	Localisation
Carcinomes	Cellules épithéliales qui tapissent la surface des organes, glandes ou muqueuses.	85% de tous les cancers	-Adénocarcinome :	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, colon, estomac, glandes salivaires, poumon ...
			-Carcinome épidermoïde : atteint les cellules épithéliales pavimenteuses	Peau, voies digestives, poumon, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin ...
Sarcomes	Cellules des tissus conjonctifs (os, muscles, graisse, cartilages).	2%	-Ostéosarcomes (os) - Liposarcomes (tissus adipeux)	Os, cartilage, tissu graisseux, vaisseaux...
Lymphomes	Cellules du système lymphatique, composant du système immunitaire.	5 à 7% de tous les cancers	-Lymphomes hodgkiniens	Ganglions, rate
			-Lymphomes non hodgkiniens	Ganglions, voies digestives, peau, cerveau, os, organes génitaux, poumon...
Leucémies	Cellules du sang et de la moelle osseuse (blastés), sans formation de tumeurs solides.	4% de tous les cancers		Sang
Myélome	Plasmocytes, cellules productrices d'anticorps dans la moelle osseuse.	4% de tous les cancers	Myélome multiple : cancer affectant les os et la moelle osseuse, lié aux plasmocytes.	Moelle osseuse

Mélanomes	Mélanocytes, cellules responsables de la production de mélanine dans la peau.	2% de tous les cancers. Agressifs malgré leur rareté.		Peau
-----------	---	---	--	------

- Classification selon le grade histologique : le grade histologique d'une tumeur décrit son degré de différenciation par rapport au tissu normal d'origine. Il évalue également la vitesse de croissance tumorale. Les tumeurs peuvent être classées selon trois grades principaux :
 - Grade 1 (bien différenciée) : Les cellules cancéreuses ressemblent encore fortement aux cellules normales. La tumeur est généralement à croissance lente et a un comportement moins agressif (13).
 - Grade 2 (modérément différenciée) : Les cellules commencent à perdre leur ressemblance avec les cellules normales et la tumeur a une croissance plus rapide (13).
 - Grade 3 (peu différenciée ou indifférenciée) : Les cellules cancéreuses ne ressemblent plus du tout aux cellules normales. La tumeur est agressive, à croissance rapide, et présente un risque élevé de métastase (13).
- Classification selon le stade de la maladie : le système TNM

La classification en fonction du stade de la maladie permet de déterminer l'étendue de la tumeur, son degré d'invasion locale, et la présence ou non de métastases. Le système TNM, proposé par l'Union internationale contre le cancer (UICC), est la méthode la plus couramment utilisée pour évaluer le stade des cancers solides (13). Ce système repose sur trois paramètres :

- T (Tumor) : Taille et extension locale de la tumeur primaire.

Exemple : T1 indique une petite tumeur localisée, tandis que T4 indique une tumeur de grande taille envahissant les tissus voisins.

- N (Node) : Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

Exemple : N0 signifie qu'aucun ganglion n'est atteint, alors que N2 indique que plusieurs ganglions régionaux sont envahis.

- M (Metastasis) : Présence ou absence de métastases à distance.

M0 signifie l'absence de métastase, tandis que M1 indique que des métastases à distance ont été détectées (ex : foie, os, cerveau).

Le stade global est déterminé en combinant ces trois paramètres. Les stades sont classés de I à IV, où le stade I correspond à un cancer localisé (T1, N0, M0) et le stade IV à un cancer métastatique (T4, N2, M1). Le pronostic et les options thérapeutiques dépendent largement du stade de la maladie au moment du diagnostic (13).

- Classification selon le pronostic :

Le pronostic d'un cancer dépend du type de cancer, de son grade, de son stade au diagnostic, et de la réponse au traitement. Certains cancers sont dits de bon pronostic, avec un taux de survie à 5 ans élevé. Par exemple, les cancers du sein, de la prostate et de la thyroïde ont un taux de survie supérieur à 85 % lorsque diagnostiqués à un stade précoce (13).

En revanche, les cancers de mauvais pronostic (poumon, pancréas, foie) ont des taux de survie bien plus faibles, en raison de leur comportement agressif, de leur diagnostic souvent tardif, ou d'une réponse limitée aux traitements. Par exemple, le taux de survie à 5 ans du cancer du pancréas est inférieur à 11 % (13).

1.5 Le cancer du poumon

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus fréquents et les plus mortels dans le monde. Il se développe à partir des cellules des poumons et peut se propager à d'autres parties du corps.

En France, le cancer du poumon est l'un des cancers les plus répandus. En 2023, on estime qu'il y a eu environ 33 438 nouveaux cas chez les hommes et 19 339 chez les femmes (5).

Il est également l'une des principales causes de décès par cancer en France. C'est la première de cause de décès par cancer en France chez les hommes et le second chez les femmes (en 2021, il a causé environ 20 500 décès chez les hommes et 9 900 chez les femmes) (5).

Le taux de survie à 5 ans pour le cancer du poumon reste relativement faible, il est d'environ 20 % (5).

1.5.1 Anatomie et physiologie respiratoire

Les poumons sont les principaux organes du système respiratoire et sont essentiels à la respiration, processus vital pour l'oxygénation des tissus. Ils sont situés dans la cavité thoracique, de part et d'autre du médiastin, protégés par les côtes et séparés de la cavité abdominale par le diaphragme (14) (15).

Les poumons sont des organes spongieux entourés par une membrane double appelée la plèvre. Entre la plèvre et le poumon se présente la cavité pleurale qui contient un liquide lubrifiant réduisant la friction pendant les mouvements de la respiration (14). Les poumons sont divisés en deux lobes :

- Poumon droit : plus large que le poumon gauche, il se constitue de trois lobes : supérieur, moyen et inférieur.
- Poumon gauche : en raison de la présence du cœur, il ne présente que deux lobes : supérieur et inférieur.

Chaque lobe pulmonaire est composé de multiples segments appelés segments bronchopulmonaires, qui sont des unités anatomiques et fonctionnelles du poumon. Chaque segment est desservi par une bronche segmentaire spécifique, et possède son propre réseau vasculaire et lymphatique. Cette organisation permet de réséquer un segment atteint par une pathologie localisée sans compromettre la fonction des autres parties du poumon (14) (15).

Les poumons sont reliés à la trachée par deux bronches principales (droite et gauche). Celles-ci se divisent en bronches secondaires puis en bronches tertiaires qui se ramifient progressivement pour former l'arbre bronchique. Les bronches deviennent de plus en plus petites jusqu'à se transformer en bronchioles terminales, puis en bronchioles respiratoires, qui débouchent finalement sur les alvéoles (14).

Les alvéoles pulmonaires sont les unités fonctionnelles du poumon, où se produisent les échanges gazeux. Leur paroi est extrêmement fine (0,2 μm), permettant la diffusion rapide de l'oxygène vers les capillaires sanguins et l'élimination du dioxyde de carbone (14).

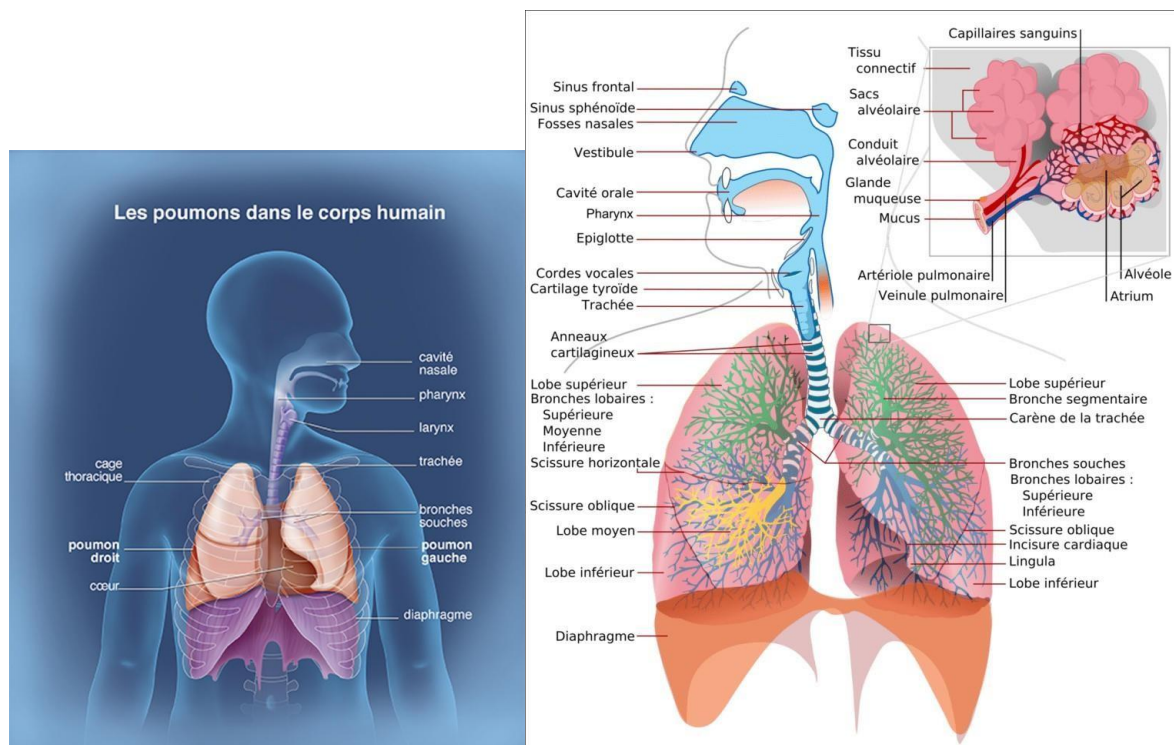


Figure 6 : L'anatomie des poumons dans le corps humain

La respiration est un processus en deux étapes :

- L'inspiration : entrée de l'air dans les poumons. Lorsque le diaphragme se contracte, il descend, augmentant le volume de la cavité thoracique. Les muscles intercostaux externes soulèvent les côtes, élargissant ainsi le thorax. Cela provoque une diminution de la pression intrapulmonaire, forçant l'air à entrer dans les poumons (14).
- L'expiration : sortie d'air des poumons. Lors de l'expiration, le diaphragme et les muscles intercostaux se relâchent, diminuant le volume thoracique et augmentant la pression intra-thoracique, ce qui expulse l'air des poumons (14).

Le rôle principal des poumons est d'assurer les échanges gazeux entre l'air et le sang. Ce processus se produit dans les alvéoles pulmonaires, où l'oxygène traverse la fine paroi alvéolo-capillaire pour entrer dans le sang, tandis que le dioxyde de carbone, produit par le métabolisme cellulaire, est expulsé vers l'air expiré (14) (15).

L'oxygène se lie aux molécules d'hémoglobine dans les globules rouges, qui le transportent vers les tissus du corps, c'est l'oxygénation (15). Le dioxyde de carbone, un déchet métabolique, est transporté des tissus au niveau des alvéoles, où il est expulsé : c'est l'expiration (15).

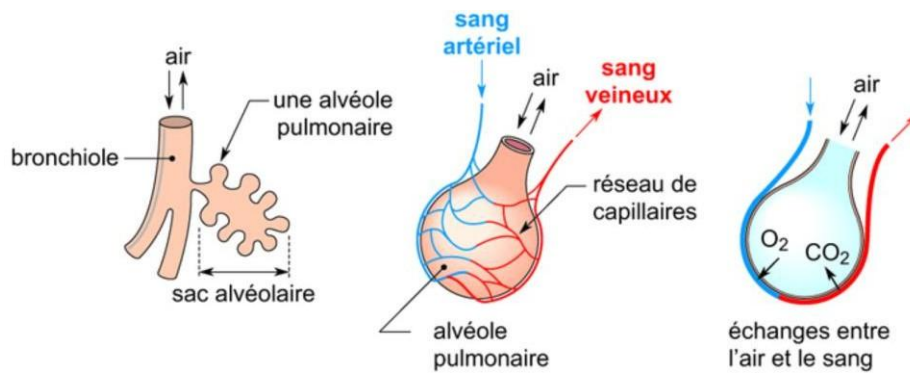


Figure 7 : Les échanges gazeux au niveau des alvéoles pulmonaires

La respiration, de son rôle physiologique, est importante au bon fonctionnement de l'organisme, elle joue un rôle notamment dans :

- L'approvisionnement en oxygène : L'oxygène est indispensable pour la production d'ATP (adénosine triphosphate) via la respiration cellulaire, un processus métabolique vital pour le fonctionnement des cellules, sans oxygène les cellules meurent (15).
- Élimination du CO₂ : L'accumulation de dioxyde de carbone dans le sang entraîne une acidification de ce dernier, ce qui peut provoquer une acidose respiratoire. Un équilibre dans les échanges gazeux est donc crucial pour le maintien de l'homéostasie et du pH sanguin (15).
- Rôle dans l'équilibre acido-basique : Les poumons jouent un rôle dans la régulation du pH sanguin en ajustant la concentration de CO₂ dans le sang. En éliminant plus ou moins de CO₂ lors de la respiration, le corps peut corriger des déséquilibres acido-basiques. L'homéostasie du pH sanguin est cruciale pour le bon fonctionnement de l'organisme (15).
- Défense immunitaire : Le système respiratoire, notamment grâce aux cellules ciliées des bronches et à la sécrétion de mucus, constitue une barrière de protection contre les agents pathogènes (virus, bactéries) (15).

1.5.2 La carcinogenèse

La carcinogenèse du cancer du poumon est un processus multi-étape, marqué par l'accumulation progressive de mutations génétiques et épigénétiques. Ces altérations affectent des gènes clés impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, et l'apoptose, conduisant à une transformation maligne des cellules pulmonaires et une croissance cellulaire incontrôlée (16).

Les mutations responsables de cette carcinogenèse peuvent être classées en deux catégories :

- Activation des Oncogènes : L'activation de proto-oncogènes qui, une fois mutés, deviennent des oncogènes. Ce sont des gènes qui, lorsqu'ils sont mutés ou surexprimés, favorisent la prolifération des cellules cancéreuses. Parmi les exemples, on retrouve :
 - EGFR (epidermal growth factor receptor): Les mutations des exons 19 et 21 sont les plus fréquentes dans les adénocarcinomes pulmonaires, elles représentent 10 à 15% des cancers bronchiques non à petites cellules (17).
 - KRAS, BRAF, HER2 (ERBB2) et ALK : Ces gènes présentent également des mutations qui stimulent la progression du cancer (17).
- Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs : Ces gènes ont pour fonction de limiter et réguler la croissance cellulaire et de promouvoir l'apoptose. La perte de fonction de ces gènes, via des mutations, conduit à une incapacité des cellules à réguler leur prolifération ou à activer les mécanismes de mort cellulaire programmée ainsi les cellules cancéreuses peuvent proliférer sans contrôle. Parmi les exemples, on retrouve :
 - TP53, RB1 et STK11 : Les mutations de ces gènes sont courantes dans les cancers du poumon, entraînant une perte de leur fonction de suppresseurs de tumeurs (17).
- Altérations épigénétiques : Outre les mutations génétiques, des modifications épigénétiques comme l'hyper-méthylation de promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs jouent également un rôle dans la carcinogenèse pulmonaire. Ces modifications épigénétiques sont souvent réversibles, ce qui les rend comme potentielles cibles des nouvelles approches thérapeutiques (16).

Une fois les cellules tumorales pulmonaires apparues, la progression du cancer est accompagnée de plusieurs changements moléculaires :

- Altérations génomiques :
 - Mutations clonales et sous-clonales : Les mutations précoces sont partagées par de nombreuses cellules tumorales, tandis que les mutations plus tardives sont restreintes à des sous-populations de la tumeur. Par exemple, les mutations des gènes TP53, KEAP1, STK11 et EGFR sont souvent clonales, ce qui indique leur rôle dans le développement précoce de la tumeur (17).
 - Altérations du nombre de copies : Une hétérogénéité intra-tumorale (ITH) élevée est associée à une augmentation des mutations et des modifications du

nombre de copies, souvent influencée par l'exposition à des mutagènes comme la fumée de cigarette (17).

- Modifications transcriptomiques et épi-génomiques :
 - Expression des miARN : La dérégulation des microARN (miARN) peut contribuer au cancer du poumon en altérant l'expression génique. Par exemple : les miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-30e-5p, miR-221-3p, miR-222-3p et miR-31-5p ont été associés à une amélioration de la survie globale dans les cancers du poumon : En ciblant des gènes et des voies spécifiques impliqués dans la prolifération cellulaire, la migration, l'apoptose, et d'autres processus cellulaires critiques, la dérégulation de ces microARN (miARN) peut avoir un impact significatif sur la progression du cancer du poumon et la réponse au traitement (17). Par conséquent, cibler ces dérégulations pourrait contribuer à une amélioration de la survie globale en rendant les cellules cancéreuses plus sensibles aux traitements ou en inhibant leur croissance et leur propagation (17).
 - Modifications épigénétiques : Les modifications de la méthylation de l'ADN et des histones entraînent des altérations dans les schémas d'expression génique qui favorisent la survie et la prolifération des cellules cancéreuses (17).
- Modifications protéomiques :
 - Expression et phosphorylation des protéines : La dérégulation des voies de signalisation due aux mutations des gènes comme EGFR, MET, KRAS, BRAF et TP53 peut entraîner une activation et des interactions aberrantes des protéines, ce qui favorise la progression du cancer (17).

1.5.3 Les facteurs de risque

Le cancer du poumon est principalement causé par des expositions environnementales, des habitudes de vie et des facteurs génétiques. Parmi les principaux facteurs de risque identifiés dans les études récentes :

- Le tabagisme : Le tabagisme est le facteur de risque le plus important pour le développement de cancer du poumon. Environ 85 % des cas de cancer du poumon sont liés à l'exposition à la fumée de tabac (18) (19). Les substances carcinogènes dans la fumée de cigarette (comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques) endommagent directement l'ADN des cellules pulmonaires, favorisant ainsi des mutations oncogéniques.

- Le risque de développer un cancer du poumon est 20 à 30 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (18). De plus, la durée et l'intensité du tabagisme sont proportionnellement liées à l'augmentation du risque.
- Tabagisme passif : L'exposition au tabagisme passif, en particulier de la part du conjoint, augmente le risque de cancer du poumon.
- Exposition au radon : Le radon est un facteur de risque reconnu pour le cancer du poumon. Le radon, un gaz radioactif présent dans certains bâtiments et régions géographiques, est responsable d'environ 3 à 5 % des cancers du poumon. Ce risque est accentué chez les fumeurs (18).
- Exposition professionnelle aux cancérogènes : Parmi les cancérogènes potentiels pour les poumons, on retrouve l'amiante, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, la silice, et les métaux lourds (18). L'amiante augmente le risque de mésothéliome et cancer du poumon.
- Vapeurs d'huile de cuisson et combustion de charbon en intérieur : L'exposition aux fumées d'huile de cuisson et à la combustion de charbon en intérieur a été associée au développement du cancer du poumon, notamment dans les études épidémiologiques en Asie (20).
- Pollution de l'air : L'exposition prolongée à de l'air pollué, en particulier aux particules fines (PM2.5), est désormais reconnue comme un facteur de risque significatif de cancer du poumon, contribuant à environ 15 % des cas (18).
- Facteurs hormonaux : L'œstrogène, exogène et endogène, pourrait jouer un rôle dans la carcinogenèse pulmonaire.
- Facteurs infectieux : L'infection par le papilloma virus humain (HPV) et par Mycobacterium tuberculosis est associée au développement du cancer du poumon par certaines études dans certaines populations mais il est nécessaire d'avoir des recherches plus robustes qui le confirment.
- Diabète sucré : Cette condition est considérée comme un facteur de risque indépendant pour le cancer du poumon.
- Antécédents familiaux : Avoir un parent atteint augmente le risque de cancer du poumon, avec un risque plus élevé observé dans les familles ayant plusieurs membres affectés ou des diagnostics précoces.
- Susceptibilité génétique :
 - Bien que la majorité des cancers soient causés par des expositions environnementales, une composante **génétique** existe. Certaines mutations

germinales, telles que les mutations affectant le gène **EGFR**, peuvent prédisposer les individus non-fumeurs à développer un cancer du poumon (18).

- Plusieurs polymorphismes mono-nucléotidiques (SNPs) sont associés à une augmentation du risque, notamment les loci situés dans la région chromosomique 15q24-15q25.1, qui contient des gènes codant pour les sous-unités des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (CHRNA5, CHRNA3, et CHRNB4) (20).

1.5.4 Les types de cancers

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde, il est généralement classé en deux grandes catégories en fonction des caractéristiques histologiques des cellules tumorales : le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) (21).

1. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le CBNPC représente environ 85 % des cancers du poumon et se subdivise en trois sous-types majeurs, en fonction de l'origine des cellules tumorales et de leurs caractéristiques biologiques et pathologiques (21):

- Adénocarcinome : Ce sous-type est le plus fréquent, il représente environ 40 % des cas de CBNPC. Il se développe à partir des cellules glandulaires qui tapissent les bronches et est plus courant chez les non-fumeurs. L'adénocarcinome se retrouve dans les régions périphériques des poumons et est souvent diagnostiqué à un stade avancé en raison de la lenteur de ses symptômes (21).
- Carcinome épidermoïde : Il constitue environ 25-30 % des cas, il est étroitement associé au tabagisme. Il se développe à partir de cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires, souvent proches de la trachée. Le carcinome épidermoïde se développe principalement dans les voies aériennes centrales et se caractérise par une croissance plus localisée, mais agressive (21).
- Carcinome à grandes cellules : Plus rare, ce sous-type représente environ 10 % des CBNPC. Il se distingue par des cellules de grande taille peu différenciées et peut se développer dans n'importe quelle partie du poumon. En raison de sa faible différenciation, le carcinome à grandes cellules a tendance à être agressif, avec une croissance rapide (21).

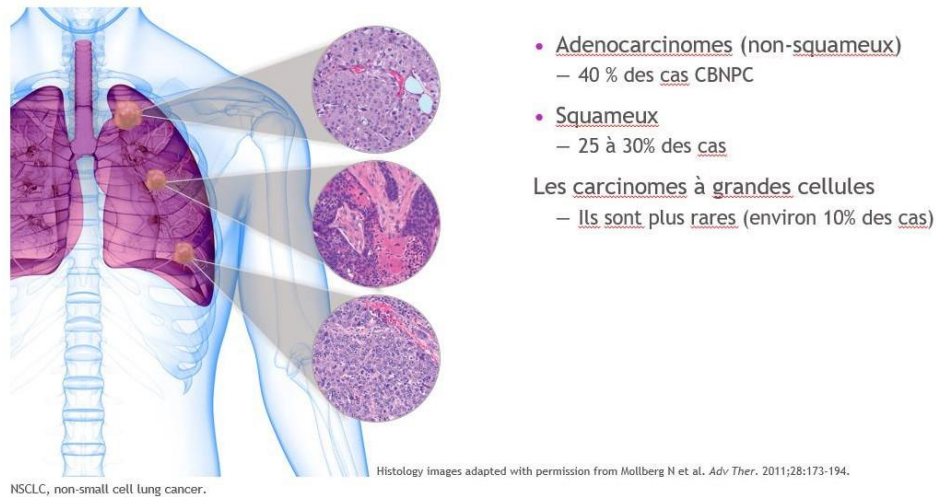


Figure 8 : les sous-types histologiques des CBNPC

2. Les cancers bronchiques à petites cellules

Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente environ 15 % des cancers du poumon. Il est agressif et est fortement associé au tabagisme. Contrairement au CBNPC, le CBPC se caractérise par une croissance rapide et une dissémination précoce (métastases). Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé, rendant le traitement plus difficile (21).

Le CBPC est généralement sensible à la chimiothérapie, mais les récives sont fréquentes après traitement. Malgré une réponse initiale favorable aux thérapies, le pronostic reste souvent sombre en raison de la récurrence rapide de la maladie et de sa résistance au traitement au fil du temps (21).

2. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

2.1 Épidémiologie et facteurs de risque

Environ 6000 nouveaux cas de cancers du poumon sont enregistrés chaque jour dans le monde (en 2020), soit 1 nouveau cas de cancer bronchique toutes les 15 secondes dans le monde en 2020. C'est le 2^e cancer le plus fréquent dans le monde avec plus de 2 millions nouveaux cas sur l'année 2020. Le pays le plus touché reste la Hongrie, la France est classée 13^{ème} (2) (5).

En Europe, c'est le 3^e cancer le plus fréquent avec plus de 450 000 nouveaux cas enregistrés en 2020. La France se classe 8^e sur l'échelle européenne avec plus de 50 000 nouveaux cas de cancers bronchiques sur l'année 2020, environ 10% des cancers, plus de 32 000 des nouveaux cas sont enregistrés chez l'homme et plus de 17 000 nouveaux cas chez la femme (2).

L'âge médian du diagnostic des cancers bronchiques en France est de 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (2).

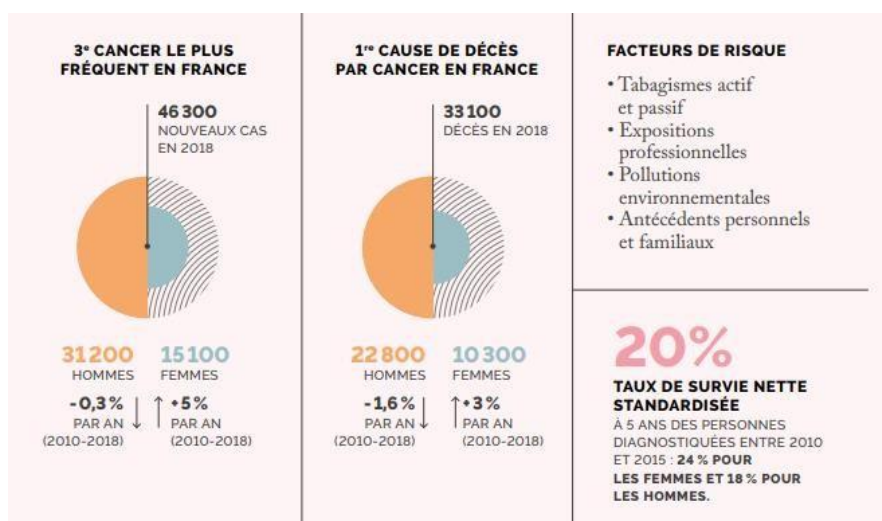


Figure 9 : Le cancer bronchique en France (2)

L'incidence des cancers bronchiques diminue chez l'homme (-0,3%) alors qu'elle continue d'augmenter chez la femme (+5%). En 2020, plus de 37 000 décès en France soit 100 décès à cause du cancer bronchique par jour en France. La mortalité diminue chez l'homme (-1,6% par an) mais augmente chez la femme (+3% par an) (2).

L'incidence du CBNPC varie grandement à travers le monde, principalement en raison des habitudes de tabagisme, le tabac étant le principal facteur de risque. La majorité des cas de CBNPC sont dus à la consommation de tabac.

D'autres facteurs de risque incluent l'exposition à des agents cancérigènes tels que l'amiante, les gaz d'échappement, les produits chimiques industriels, ainsi que des prédispositions

génétiques. L'âge avancé, le sexe masculin et l'exposition à la pollution atmosphérique sont également des facteurs aggravants. Cependant, la proportion de femmes touchées par le CBPC est en constante augmentation, surtout dans les pays développés.

2.2 Anatomie pathologique et sous-types histologiques

Plus de 85% des cancers bronchiques sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). 40% des CBNPC sont des adénocarcinomes, 25 à 30% des carcinomes épidermoïdes, 10 à 15% des carcinomes à grandes cellules et 5% autres (2).

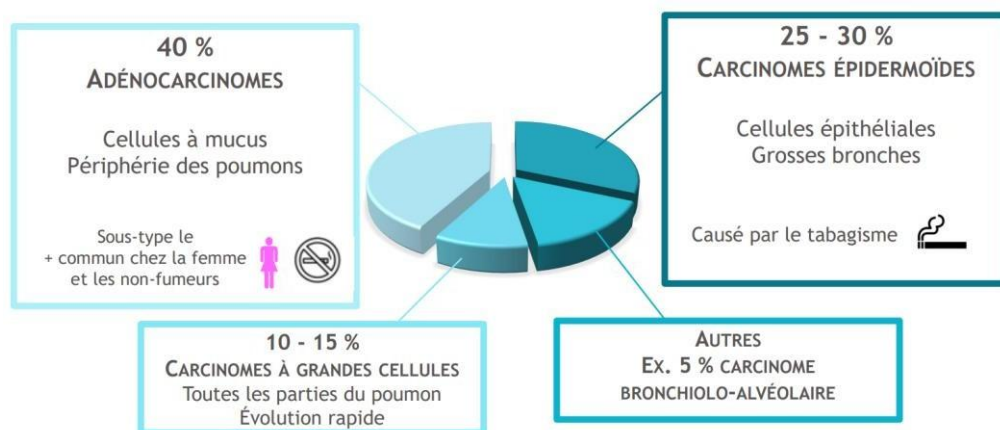


Figure 10 : Les sous-types histologiques des CBNPC

L'adénocarcinome reste le sous-type histologique dominant dans les CBNPC. Son incidence est en constante augmentation chez les deux sexes (2). Il est souvent diagnostiqué chez les non-fumeurs ou ancien-fumeurs et les femmes. La tumeur dans les adénocarcinomes est souvent située dans la périphérie des poumons.

Le carcinome épidermoïde est souvent retrouvé chez les fumeurs actifs, son incidence est directement liée au tabagisme et les composants de la cigarette. La tumeur est localisée au niveau central des poumons.

Enfin, le carcinome à grandes cellules, bien que moins fréquent, il a une croissance rapide et il est plus agressif.

Chacun de ce sous-type histologique présente des caractéristiques morphologiques distinctes, ce qui permet un diagnostic différencié essentiel pour choisir les stratégies thérapeutiques les plus optimales pour chaque patient.

2.3 Diagnostic : méthodes cliniques, biologiques, et radiologiques

Un diagnostic précoce du cancer bronchique permet une intervention chirurgicale à visée curative. Cependant, les cancers du poumon sont fréquemment détectés à un stade avancé, en grande partie parce que les symptômes ne sont pas spécifiques à cette pathologie. Le bilan diagnostique repose sur un examen clinique, une radiographie du thorax, un scanner thoracique, une biopsie :

- Examen histologique et cytologique

Les prélèvements histologiques (biopsie) sont privilégiés pour le bilan d'extension de la maladie. Des cytoblocs sont également réalisés pour des évaluations immunohistochimiques et moléculaires (22).

En endoscopie, il est recommandé de réaliser au moins 5 biopsies bronchiques pour le diagnostic et 5 biopsies supplémentaires pour le phénotypage et génotypage (22).

- Examens d'imagerie : plusieurs examens sont préconisés, nous les verrons en détail dans la stratégie de prise en charge des stades résécables, ces examens sont principalement réalisés pour évaluer l'extension de la maladie : le scanner thoraco- abdominal (CT-SCAN), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP-TDM), la bronchoscopie, médiastinoscopie voire parfois un E-BUS (Endobronchial Ultrasound) est également réalisé (22).
- Examens moléculaires : Recherche du statut PD-L1 par immunohistochimie et recherche des anomalies moléculaires (RGE, ALK, KRAS, RET, MET, BRAF...) par test rapides (PCR) ou des NGS selon la disponibilité d'une plateforme de biologie moléculaire ou non dans les centres de soins (22).
- D'autres examens peuvent être nécessaires pour évaluer le bilan d'extension, poser le diagnostic et choisir la stratégie thérapeutique la plus optimale et personnalisée au patient.

3. L'immunothérapie dans le CBNPC

3.1 Les anticorps monoclonaux

Au cours des trois dernières décennies, les anticorps monoclonaux ont connu une transformation spectaculaire devenant de puissantes thérapeutiques pour diverses maladies graves dont les cancers. Actuellement, environ 30 anticorps monoclonaux thérapeutiques sont commercialisés aux États-Unis et en Europe pour diverses indications, avec des ventes aux États-Unis atteignant environ 18,5 milliards de dollars en 2010 (23).

Les anticorps (Abs) sont des glycoprotéines de la superfamille des immunoglobulines (Ig) sécrétées par les cellules B pour identifier et neutraliser les organismes étrangers ou les antigènes. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques (mAbs) sont généralement de l'isotype γ -immunoglobuline (IgG). Ils possèdent des régions hypervariables qui forment le site de liaison à l'antigène (Fab) et une région cristallisable (Fc) responsable des fonctions effectrices, ce qui leur confère une longue demi-vie sérique grâce au recyclage via le récepteur Fc néonatal (FcRn) (23).

En 1975, Kohler et Milstein ont décrit la production *in vitro* de mAbs murins à partir d'hybridomes, marquant le début du développement des mAbs humains comme thérapeutiques. Les mAbs murins, bien que prometteurs, présentaient des inconvénients tels que des réactions allergiques et une demi-vie courte chez l'homme. Pour surmonter ces limitations, des anticorps chimériques et humanisés ont été développés, réduisant l'immunogénicité et améliorant la demi-vie et les fonctions effectrices. Les technologies de phage display et les souris transgéniques ont permis la génération de mAbs entièrement humains, réduisant encore plus le potentiel immunogénique et améliorant les propriétés thérapeutiques (23).

3.2 Principe de production

La production des anticorps monoclonaux (AcM) repose sur une méthode développée par Köhler et Milstein en 1975 (24).

- Immunisation : Un animal, souvent une souris, est immunisé avec l'antigène cible pour stimuler la production de lymphocytes B spécifiques (24).
- Fusion cellulaire : Les lymphocytes B de la rate de l'animal immunisé sont fusionnés avec des cellules de myélome (cellules cancéreuses immortelles) pour créer des hybridomes. Ces hybridomes combinent la capacité des lymphocytes B à produire des anticorps et l'immortalité des cellules de myélome (24). En effet, le principal défi de la production d'anticorps monoclonaux est que les plasmocytes, responsables de la

sécrétion d'anticorps, ne peuvent pas se diviser (car c'est des cellules matures). Cette fusion des plasmocytes réactifs à l'antigène avec des plasmocytes myélomateux immortels permet de surmonter ce défi. Elle est réalisée par PEG ou électroporation et crée des hybridomes capables de sécréter des anticorps spécifiques et de se multiplier indéfiniment. Les hybridomes sont ensuite cultivés et sélectionnés pour garantir la spécificité et une production optimale d'anticorps (24).

- Sélection des hybridomes : Les hybridomes sont cultivés dans un milieu sélectif qui permet uniquement la survie des cellules fusionnées. Les hybridomes producteurs d'anticorps spécifiques sont ensuite sélectionnés (24).
- Clonage et expansion : Les hybridomes sélectionnés sont clonés et cultivés pour produire de grandes quantités d'anticorps monoclonaux (24).
- Purification : Les anticorps monoclonaux sont purifiés à partir du milieu de culture pour éliminer les impuretés et obtenir un produit final de haute qualité (24).

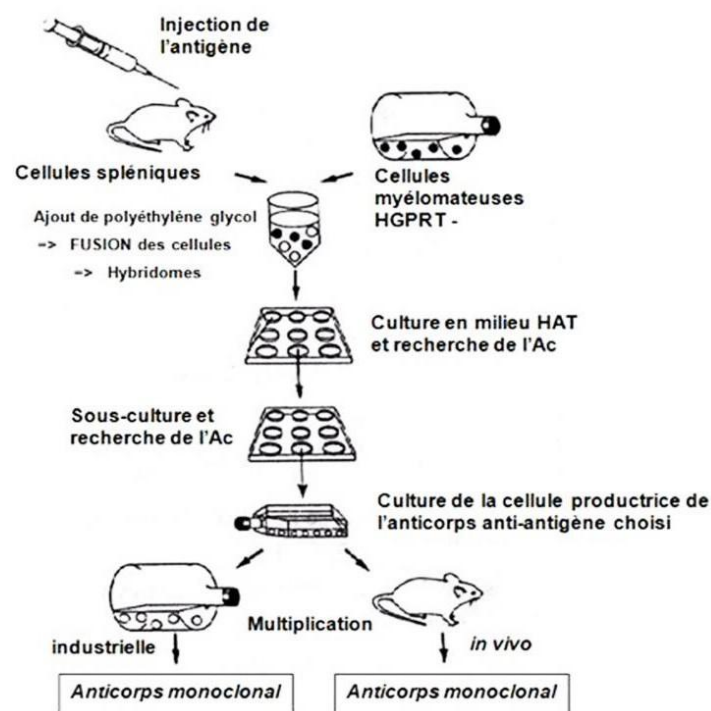


Figure 11 : Procédé de production d'Ac monoclonaux spécifiques d'un antigène donné, selon G. Köhler et C. Milstein.

3.3 Les familles d'anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques peuvent être murins (suffixe : -omab), chimériques (suffixe : -ximab), humanisés (suffixe : -zumab) ou humains (suffixe : -umab) et sont nommés en conséquence (22).

- Anticorps murins (suffixe -omab) : Entièrement dérivés de souris. Ce sont les premiers anticorps monoclonaux développés. Ils sont produits en immunisant des souris avec un antigène cible, puis en fusionnant les cellules B de la souris avec des cellules de myélome pour créer des hybridomes (25).

Inconvénients : Très immunogènes, ils peuvent provoquer des réactions immunitaires chez les patients, telles que des réactions allergiques et la production d'anticorps anti-murins (HAMA - Human Anti-Mouse Antibodies), limitant leur efficacité et leur utilisation clinique (25).

- Anticorps chimériques (suffixe -ximab) : Composés de 60 % d'éléments humains et de 40 % d'éléments murins, ils sont Créés en fusionnant les régions variables murines (responsables de la reconnaissance de l'antigène) avec les régions constantes humaines (responsables des fonctions effectrices). Cette combinaison permet de réduire l'immunogénicité par rapport aux anticorps murins tout en conservant la spécificité de l'antigène (25).

Exemple : Rituximab, utilisé dans le traitement de certains lymphomes et de la polyarthrite rhumatoïde (25).

- Anticorps humanisés (suffixe -zumab) : Composés de 90 % d'éléments humains et de 10 % d'éléments murins. Les régions hypervariables murines (CDR - Complementarity-Determining Regions) sont greffées sur une structure d'anticorps humain. Cette technique réduit encore plus l'immunogénicité par rapport aux anticorps chimériques (25).

Exemple : Trastuzumab, utilisé dans le traitement du cancer du sein HER2-positif (25).

- Anticorps humains (suffixe -umab) : Entièrement dérivés de séquences humaines. Ils sont produits soit par des techniques de phage display, soit par des souris transgéniques exprimant des gènes d'anticorps humains. Ces anticorps ont une immunogénicité minimale et des propriétés similaires aux anticorps endogènes humains (25).

Exemple : Adalimumab, utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn (25).

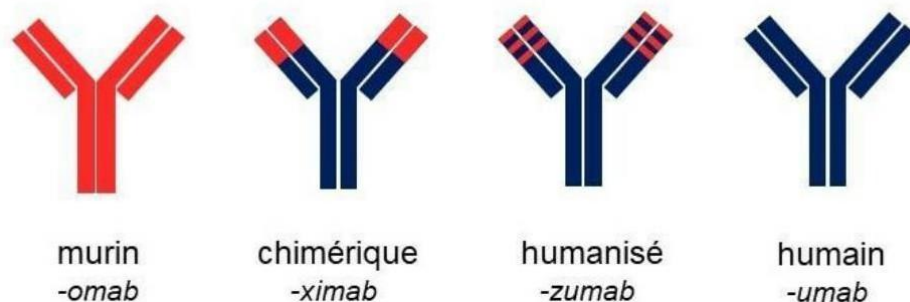


Figure 12 : les types des anticorps monoclonaux

Le choix de l'anticorps dépend de l'action thérapeutique recherchée ainsi que de la cinétique souhaitée. Par exemple, les anticorps de type IgG1 sont privilégiés lorsque des activités cytotoxiques sont nécessaires, car ils ont la capacité de fixer le complément. Cependant, les IgG3 sont rarement utilisés en raison de leur demi-vie nettement plus courte que les autres isotypes (25).

De nouvelles catégories d'anticorps monoclonaux ont récemment émergé en thérapeutique :

- Anticorps monoclonaux bi-spécifiques : Par exemple, le Blinatumomab, capable de cibler à la fois le CD3 et le CD19, permet de réactiver les lymphocytes T et de les diriger vers les cellules exprimant le CD19. Il est indiqué en deuxième ligne de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de type B (25).
- Anticorps couplés à un cytotoxique : Par exemple, l'Inotuzumab-Ozogamicine, qui combine une molécule hautement cytotoxique à un anticorps monoclonal ciblant le CD22. Cette approche permet de délivrer la chimiothérapie directement dans le micro-environnement tumoral, favorisant la destruction sélective des cellules cibles (25).

3.4 Les anticorps monoclonaux anti PD-1 / PD-L1

L'identification de CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) et PD-1 (programmed death 1) a été une majeure découverte dans le monde de l'oncologie et un espoir pour beaucoup de cancers (26). CTLA-4, un récepteur protéique situé sur la membrane des lymphocytes T, interagit avec les molécules B7 (B7-1 et B7-2) présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes. En se liant à ces molécules, CTLA-4 envoie un signal aux lymphocytes T pour qu'ils diminuent leur activité, empêchant ainsi une réponse immunitaire excessive qui pourrait endommager les tissus sains (27).

PD-1, un récepteur protéique exprimé sur les lymphocytes T, interagit avec les molécules PD-L1 et PD-L2, souvent exprimées par les cellules tumorales et entraîne une inhibition des lymphocytes T infiltrant les tumeurs, permettant ainsi aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire (27).

Ces découvertes ont révolutionné le domaine de l'immuno-oncologie et ont conduit au développement d'anticorps monoclonaux inhibant ces molécules, comme l'ipilimumab (anti-CTLA-4) et le nivolumab (anticorps monoclonal anti PD-1), qui en bloquant ces interactions, réactivent le système immunitaire des patients atteints de cancer et renforcent la réponse antitumorale. Ces immunothérapies, récompensées par le prix Nobel de médecine en 2018, ont révolutionné le traitement de nombreux cancers, notamment le mélanome (26).

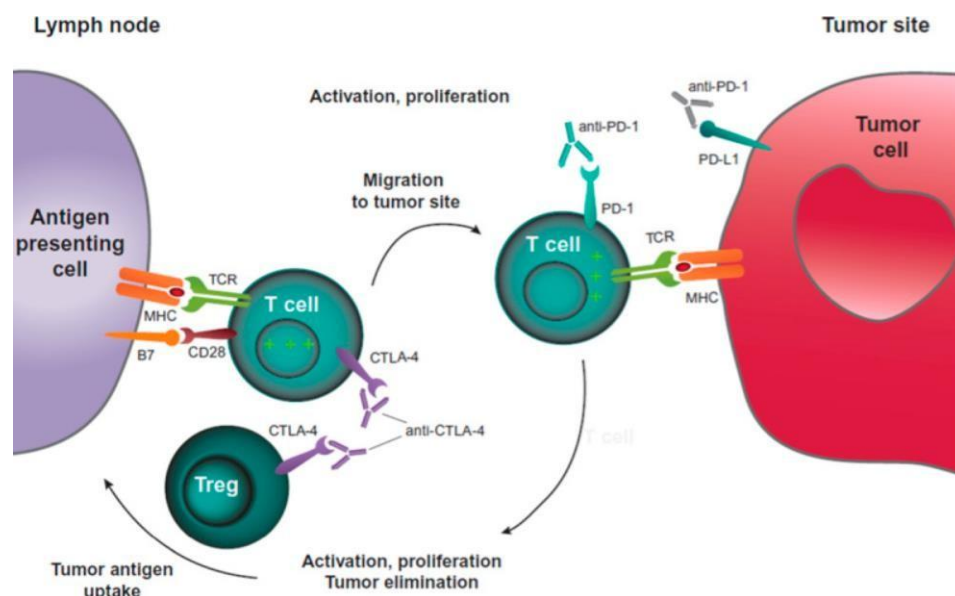


Figure 13 : L'inhibition des voies CTLA-4 et PD-1(27)

Le blocage de CTLA-4 permet l'activation et la prolifération de plus de clones de cellules T, et réduit l'immunosuppression médiée par les Treg (cellule lymphocyte T régulatrice). Le blocage de la voie PD-1 restaure l'activité des cellules T antitumorales qui étaient devenues quiescentes. Un blocage double des voies pourrait avoir un effet synergique, entraînant une réponse immunitaire antitumorale plus grande et plus durable (27).

Dans cette thèse, nous mettrons l'accent sur PD-1 et la PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), une molécule étroitement associée à PD-1 et jouant un rôle crucial dans la régulation de la réponse immunitaire. La compréhension des mécanismes sous-jacents à l'interaction entre PD-1 et PD-L1 a ouvert de nouvelles perspectives pour le traitement des cancers.

Nous explorerons en détail comment l'action de nivolumab sur cette voie de signalisation est venue bouleverser la prise en charge des stades résecables des cancers bronchiques non à petites cellules.

3.5 Le mécanisme d'action des anti PD-1

Les anticorps anti-PD-1, tels que le nivolumab ou le pembrolizumab, agissent en bloquant l'interaction entre le récepteur PD-1 (Programmed Death-1) et ses ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui permet de restaurer l'activité des lymphocytes T, se réactiver et proliférer, pour exercer leur fonction cytotoxique contre les cellules tumorales(28).

Le PD-1, également connu sous le nom de CD279, est un récepteur transmembranaire de 55 kDa contenant 288 acides aminés avec un domaine extracellulaire de type IgV, un domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique. Il est exprimé sur les lymphocytes T activés, les cellules NK, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules dendritiques et les monocytes (28).

PD-L1, également appelé CD274 ou B7-H1, est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 de 33 kDa contenant 290 acides aminés avec des domaines Ig et IgC dans sa région extracellulaire (28). PD-L1 est généralement exprimé par les macrophages, certaines cellules lymphocytes T et B activées, les cellules dendritiques et certaines cellules épithéliales, en particulier dans des conditions inflammatoires (28).

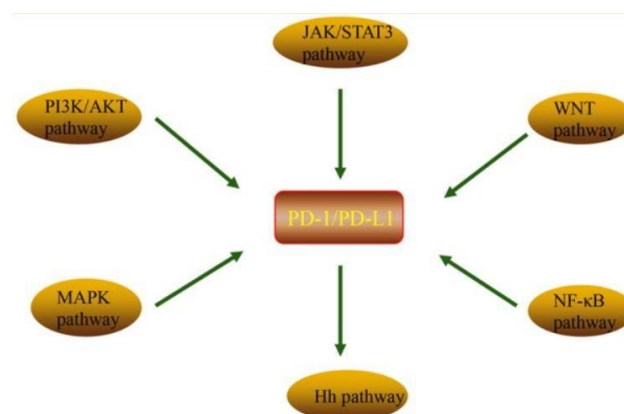


Figure 14 : Les voies de signalisation qui régulent l'expression de PD-1/PD-L1 (28)

Lors de l'activation d'une cellule lymphocyte T, plusieurs événements de signalisation intracellulaire sont médiés par la protéine PD-1 :

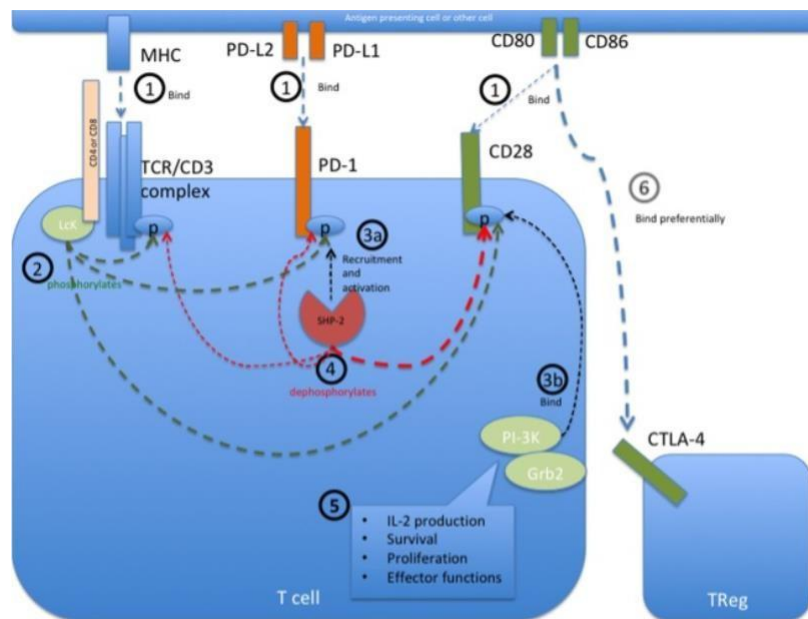


Figure 15 : Voie de signalisation intracellulaire médiée par PD-1 à l'activation de cellule T (29)

- Lors de l'activation des cellules T, les récepteurs extracellulaires PD-1, CD28 et le complexe du récepteur des cellules T (TCR), qui inclut CD4 ou CD8, interagissent avec leurs ligands respectifs : PD-L1 ou PD-L2, CD80 ou CD86, ainsi qu'avec le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I ou II. Cela rapproche ces récepteurs au sein de la synapse immunologique, facilitant leur interaction (29).
- La kinase Src Lck (P56Lck), qui est associée aux queues intracellulaires de CD4 et CD8, peut alors phosphoryler les résidus de tyrosine présents sur les queues intracellulaires de PD-1 et de CD28, ainsi que sur la chaîne CD3 ζ du complexe TCR/CD3 (29).
- La phosphorylation du motif ITSM (immunoreceptor tyrosine-based switch motif) sur la queue intracellulaire de PD-1 favorise le recrutement de la phosphatase SHP-2, entraînant l'activation de son activité phosphatase. Bien que SHP-1 puisse également se lier à PD-1, son affinité est moindre par rapport à celle de SHP-2. b) Parallèlement, la queue phosphorylée de CD28 permet maintenant le recrutement de PI-3K, Grb2, et d'autres molécules de signalisation (29).
- En raison de leur proximité au sein de la synapse immunologique, SHP-2 associée à PD-1 peut déphosphoryler la queue cytoplasmique de CD28, ainsi que, dans une moindre mesure, celle de la chaîne CD3 ζ . Cela empêche le recrutement des molécules de signalisation en aval liées à ces récepteurs. De plus, SHP-2 peut également déphosphoryler PD-1, induisant une auto-régulation de cette voie inhibitrice (29).
- CD28 émet des signaux essentiels en parallèle à la stimulation du TCR. La liaison altérée de PI3K et Grb2 à CD28 conduit à une diminution de la signalisation dans les

voies cruciales pour la production d'IL-2, la survie, la prolifération et certaines fonctions effectrices. En l'absence de ses ligands, PD-1 ne se retrouve pas à la synapse immunologique, ce qui l'empêche d'interférer avec la signalisation d'activation (29).

- Quant au récepteur inhibiteur CTLA-4, il restreint principalement la signalisation de CD28 de manière indirecte en diminuant la disponibilité de CD80 et CD86, avec lesquels il interagit avec une affinité nettement plus élevée que celle du récepteur co-stimulateur CD28 (29).

L'interaction entre les protéines PD-1 et PD-L1 inhibe l'activation, la prolifération et la sécrétion cytotoxique des lymphocytes T, facilitant ainsi l'évasion immunitaire des cellules tumorales. Cette interaction est modulée par plusieurs voies de signalisation, notamment les voies PI3K/AKT/mTOR, MAPK, JAK/STAT, WNT, NF- κ B et Hedgehog (28). Par exemple, l'activation de la voie PI3K/AKT peut augmenter l'expression de PD-L1 par une signalisation extrinsèque accrue ou une diminution de l'expression des régulateurs négatifs tels que PTEN (28). De même, la voie JAK/STAT peut induire l'expression de PD-L1 en réponse à divers cytokines et facteurs de croissance (28).

L'inhibition de cette interaction entre PD-1 et PD-L1 par des anticorps monoclonaux qui se lient spécifiquement à la région extracellulaire de PD-1, bloquant ainsi son interaction avec PD-L1 et PD-L2, comme le nivolumab ou pembrolizumab, restaure ces voies de signalisation renforçant ainsi la réponse immunitaire anti-tumorale, et permet ainsi aux cellules T de se réactiver, se proliférer et de cibler les cellules cancéreuses avec une augmentation de la production de cytokines telles que l'IL-2, et un accroissement de la cytotoxicité des lymphocytes T (28).

Les anticorps anti-PD-1 induisent souvent des réponses immunitaires à long terme, car ils favorisent la mémoire immunitaire des lymphocytes T ce qui permet à l'organisme de reconnaître et de répondre de façon plus efficace aux cellules tumorales en cas de récurrence (28).

Ce mécanisme d'action est particulièrement pertinent dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), où l'expression de PD-L1 est souvent élevée (28). En inhibant la voie PD-1/PD-L1, l'anticorps monoclonal anti PD-1 favorise une réponse immunitaire antitumorale plus efficace, améliorant ainsi les taux de survie et les résultats cliniques chez les patients atteints de CBNPC (28).

Cette stratégie thérapeutique a montré des bénéfices significatifs dans divers essais cliniques, notamment en prolongeant la survie globale et en réduisant la progression de la maladie. En

Diagram illustrating the immunological context of T cell activation and tumor killing, showing various cell types and their interactions:

- Tumor Cell:** Expresses MHC-I, PD-L1, and PD-1.
- CD8+cytotoxic T lymphocyte:** Expresses T-cell receptor, PD-1, and PD-L1. Interacts with Tumor Cell and Dendritic cell.
- Dendritic cell:** Expresses MHC-I, CD28, B7.1, PD-L1, and PD-1. Interacts with CD8+cytotoxic T lymphocyte.
- Tumor-associated fibroblast:** Expresses PD-L1.
- M2 macrophage:** Expresses PD-L1.
- Treg Cell:** Expresses PD-1.
- TH2 T cell:** Expresses PD-1.
- IFN-γ-mediated upregulation of tumor PD-L1:** IFN-γ binds to IFN-γR on Tumor Cell, leading to upregulation of PD-L1.
- PD-L1/PD-1-mediated inhibition of tumor cell killing:** PD-L1 on Tumor Cell binds to PD-1 on CD8+cytotoxic T lymphocyte, inhibiting killing.
- Priming and activation of T cells:** Dendritic cell presents antigen via MHC-I to TCR on CD8+cytotoxic T lymphocyte, leading to activation.
- T-cell polarization:** Dendritic cell expresses B7.1 and PD-L1, leading to polarization of CD8+cytotoxic T lymphocyte.
- Immune cell modulation of T cells:** Treg Cell and TH2 T cell interact with CD8+cytotoxic T lymphocyte via PD-1/PD-L1, leading to modulation.
- PD-L2-mediated inhibition of TH2 T cells:** PD-L2 on M2 macrophage binds to PD-1 on TH2 T cell, leading to inhibition.

Timeline of T cell activation and tumor killing:

- Can you generate tumor-killing T cells? (Antigen printing)
- Can the T cells get to the tumor? (T-cell trafficking)
- Can the T cells kill the tumor? (Papride-MIC aspiration)
- Can the T cells be turned off? (Inhibitory cytokines)
- Can the T cells be turned off? (PD-L1 aspiration on tumor cells)

The diagram illustrates the molecular mechanisms of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in an exhausted CD4⁺ T cell. It shows the T-cell receptor (TCR) interacting with an antigen presented by MHC on a tumor cell or antigen-presenting cell (APC). Co-inhibitory receptors (CTLA-4, PD-1) and co-stimulatory receptors (CD28, B7) are also shown. Anti-CTLA-4 antibodies (Ipilimumab, Tremelimumab) and Anti-PD-1 antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab) are shown blocking these interactions. The diagram also shows the signaling pathway involving SHP-2 and proximal signaling kinases, leading to T-cell activation.

Visual Art: © 2016
 The University of Texas
 MD Anderson Cancer Center

4. Prise en charge du CBNPC métastatique et localement avancé

4.1 Présentation des stades métastatiques et localement avancé

Les stades localement avancés et métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont définis comme suit :

- Stades localement avancés (stades IIIA, IIIB, IIIC) :
 - Stade IIIA : La tumeur peut varier en taille et s'être propagée aux ganglions lymphatiques du même côté du thorax ou à ceux situés près de la trachée. Elle peut également envahir des structures voisines telles que la paroi thoracique, le diaphragme ou le péricarde. Certains des stades IIIA ont des limites de résécabilité qui dépend de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2), c'est ce que nous désignons de cas borderline dans les stades résécables des CBNPC (22).
 - Stade IIIB : La tumeur s'est propagée aux ganglions lymphatiques du côté opposé du thorax ou au-dessus de la clavicule. Elle peut également envahir les structures environnantes (22).
 - Stade IIIC : La tumeur est volumineuse, envahit plusieurs structures adjacentes et/ou les ganglions lymphatiques du côté opposé du thorax ou situés au-dessus de la clavicule.
- Stades métastatiques (stade IV) :
 - Stade IVA : La tumeur s'est propagée à un seul autre organe ou à une seule région éloignée, tels que le cerveau, les os, le foie ou les glandes surrénales (22).
 - Stade IVB : La tumeur s'est propagée à plusieurs organes ou régions éloignées (22).

4.2 Stratégies de traitement pour les CBNPC localement avancés non résécables

Pour les patients atteints de stades IIIA non résécables, IIIB, IIIC ou jugés inopérables sur le plan médical, les options thérapeutiques incluent :

- Chimiothérapie et Radiothérapie Concomitantes :

Il s'agit d'une combinaison de chimiothérapie à base de sels de platine (2 à 4 cycles) associée à une radiothérapie (60 à 66 Gy, répartis en fractions de 2 Gy, 5 fois par semaine). La radiothérapie est planifiée en tenant compte des volumes tumoraux et ganglionnaires, avant et après la chimiothérapie (22).
- Immunothérapie :

Après la chimio-radiothérapie, si l'état général du patient le permet, l'immunothérapie par durvalumab est recommandée (à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois) (22).

- Radiothérapie Séquentielle :

Pour les patients plus vulnérables ou d'un âge avancé, on privilégie une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie séquentielle. L'immunothérapie adjuvante par durvalumab peut également être envisagée après la radiothérapie séquentielle (22).

Ces stratégies visent à optimiser le contrôle local de la tumeur et à améliorer la survie globale tout en limitant les toxicités associées au traitement.

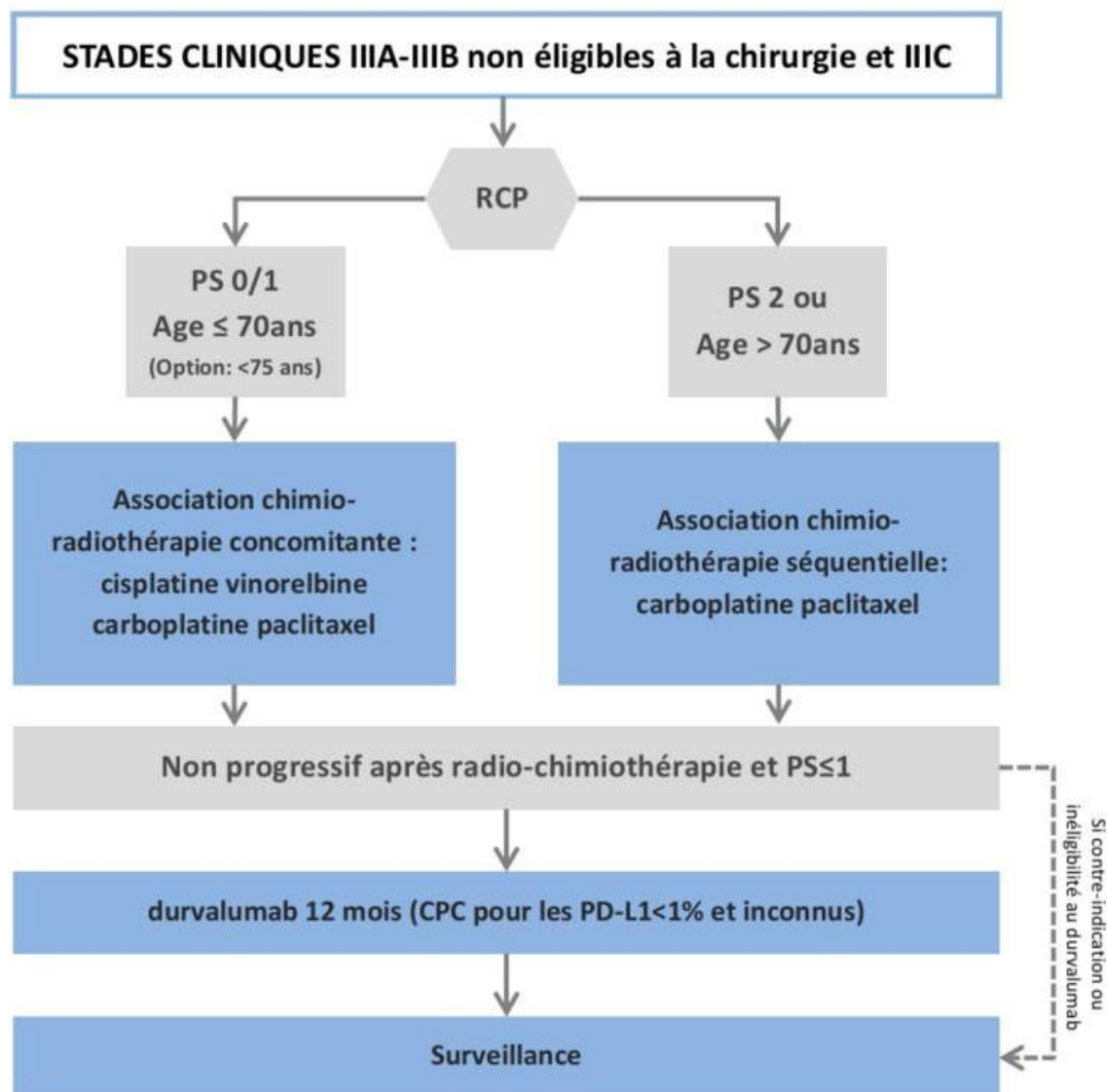
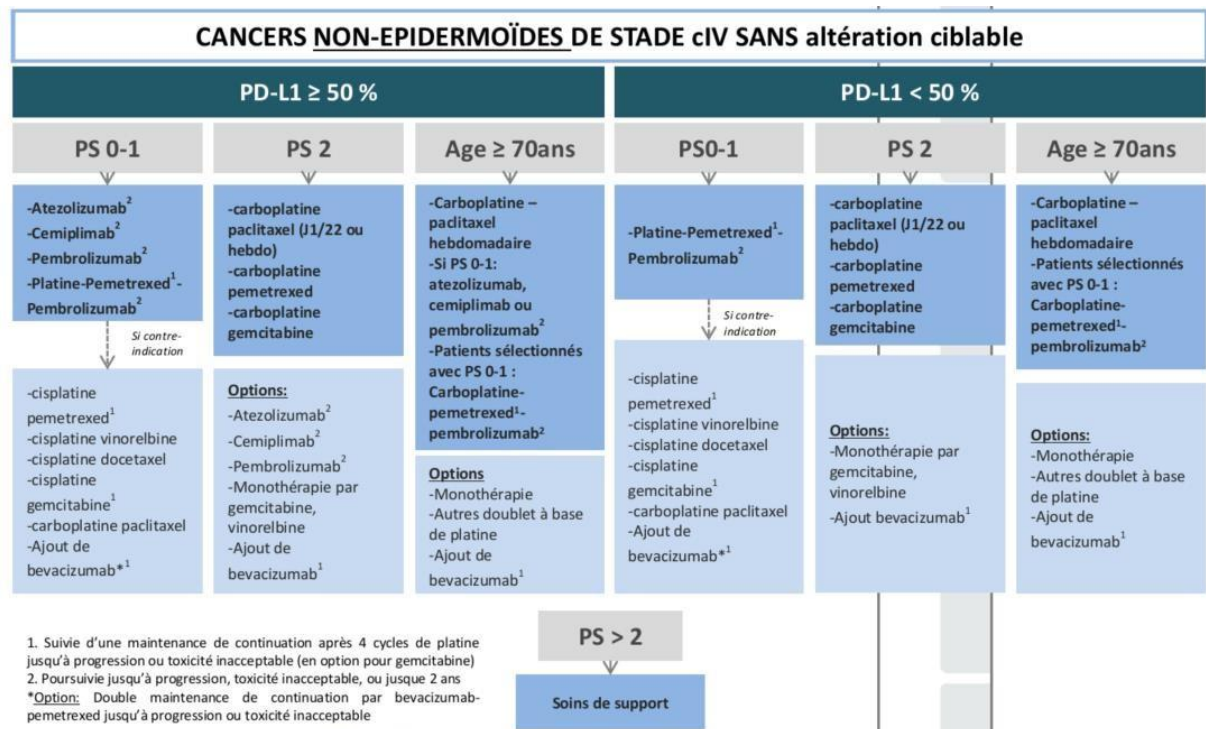


Figure 18 : Arbre décisionnel stade IIIA non opérable, IIIB et IIIC (22)

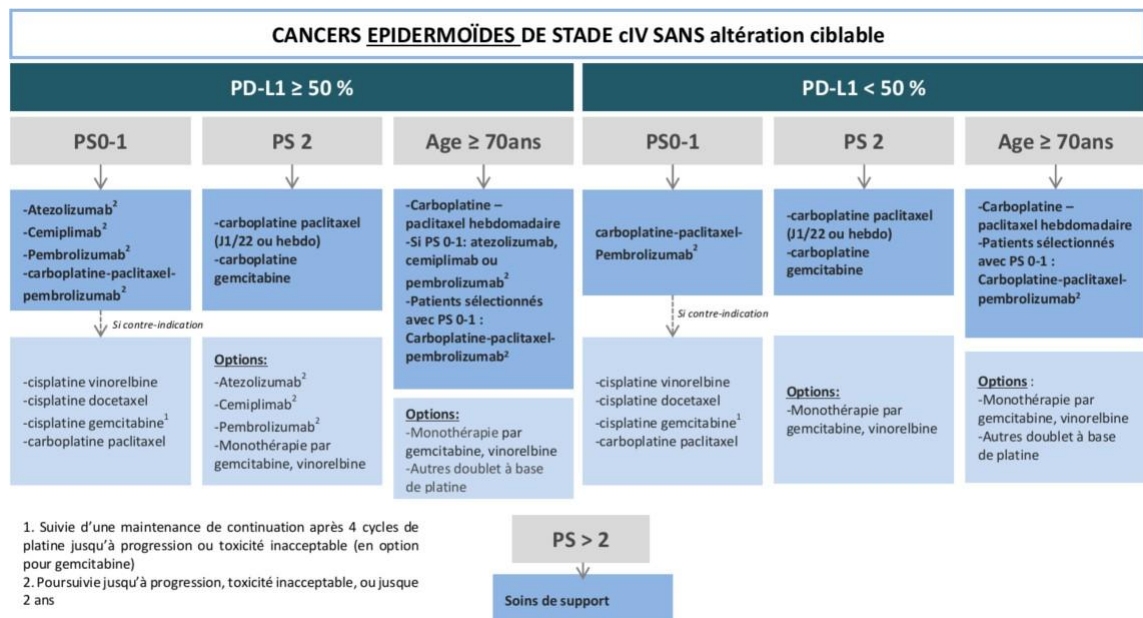
4.3 Stratégies de traitement pour les CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique

Sur cette partie de la thèse, nous reprenons le résumé des recommandations AURA de 2024

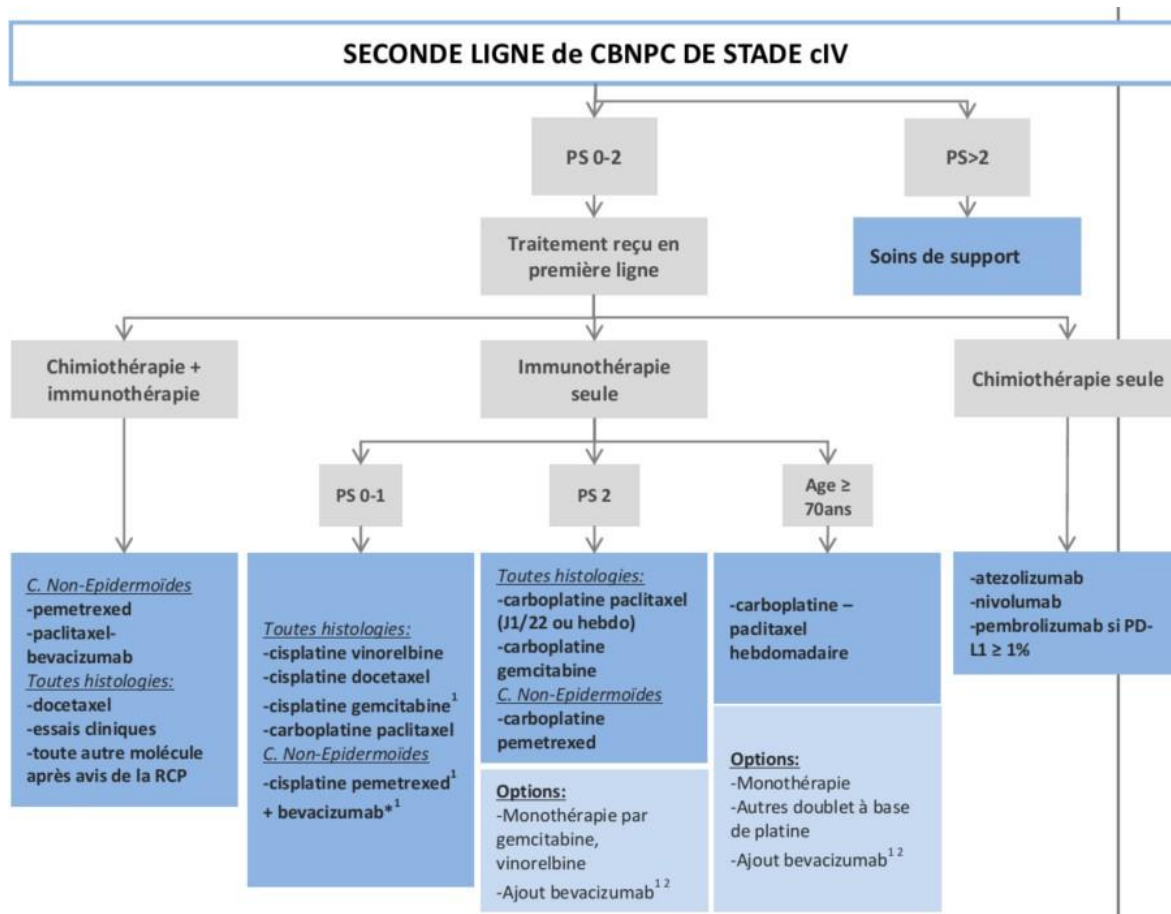
- Première ligne de traitement pour CBNPC métastatiques non épidermoïde sans addiction oncogénique (22) :



- Première ligne de traitement pour CBNPC métastatiques épidermoïde sans addiction oncogénique (22) :

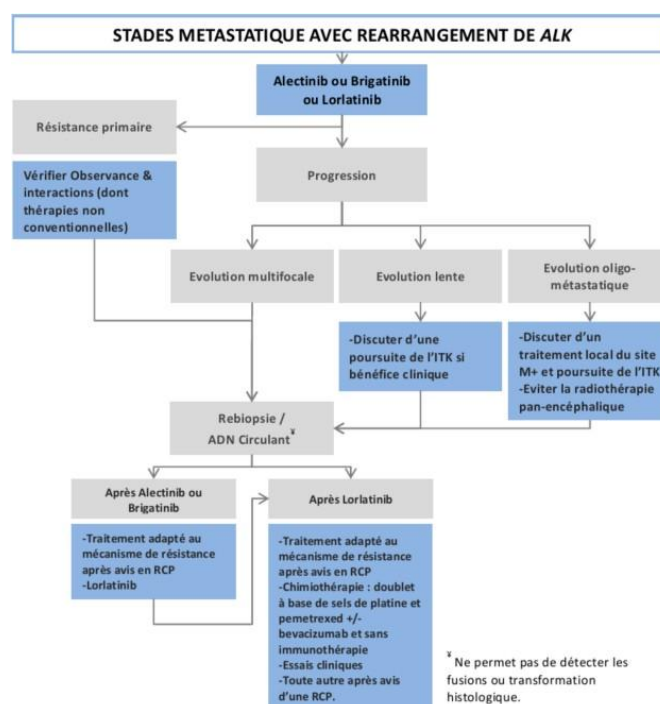


- Seconde ligne de traitement pour les CBNPC métastatiques sans addiction oncogénique (22) :

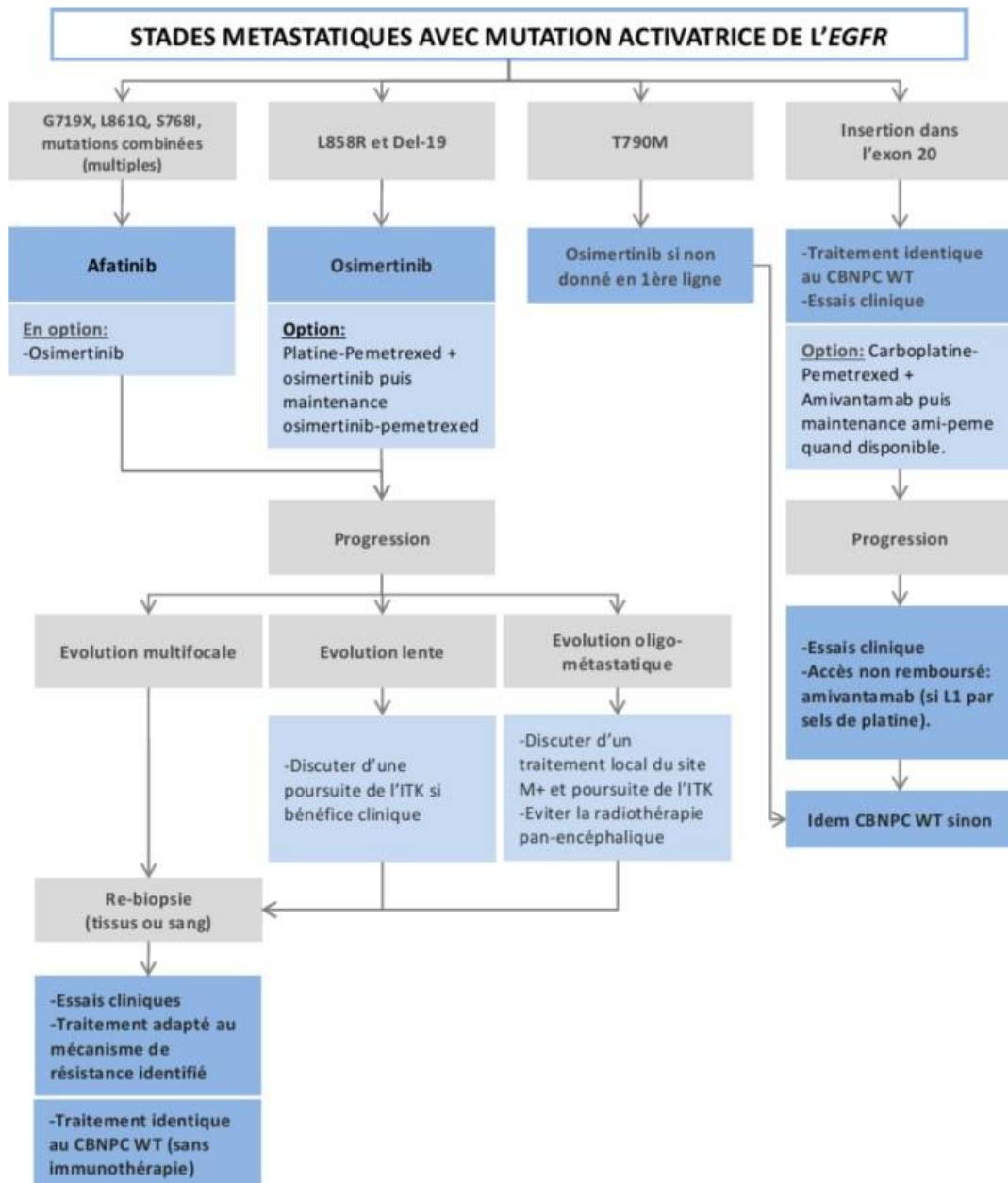


4.4 Stratégie de traitement pour les CBNPC métastatiques avec addiction oncogénique (EGFR, ALK)

- Les CBNPC métastatiques avec réarrangement ALK (22) :



- CBNPC métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR (22) :



III. Prise en charge des stades résécables du CBNPC avant 2023

1. Généralités

1.1 Définition des stades résécables

Comme vu dans les sections précédentes, les stades les plus récurrents des cancers bronchiques non à petites cellules sont les stades métastatiques. En effet, à l'aide des recommandations de stadifications TNM nous classons les tumeurs bronchiques selon différents stades : local, localement avancés ou métastatiques.

Dans les stades localisés et localement avancés, nous avons ce que nous appelons des tumeurs résécables et des tumeurs non résécables.

Un cancer bronchique résécable est défini par la possibilité de réséquer, retirer chirurgicalement, la tumeur avec des marges saines, sans laisser de résidu tumoral macroscopiques ou des cellules tumorales viables (32).

La résécabilité est un critère crucial à définir dans le bilan d'extension de la maladie car elle influence de façon directe la stratégie thérapeutique optimale à mettre en place pour le patient.

La résécabilité dépend de plusieurs facteurs, notamment la taille et localisation de la tumeur, l'invasion des structures adjacentes...que nous pouvons voir dans la stadification TNM.

1.2 Résécabilité et opérabilité

Dans les stades localisés et localement avancés des cancers bronchiques non à petites cellules, la tumeur peut être classée comme résécable, donc peut être retirée par une chirurgie curative, mais finalement la chirurgie n'est pas proposée pour le patient bien que ça soit le seul traitement curatif pour le cancer du poumon à ce jour.

Ceci revient à la différence entre la notion de résécabilité et opérabilité :

- La résécabilité : elle dépend de la tumeur. C'est le fait que la tumeur présente des caractéristiques liées à sa taille, sa localisation, les structures adjacentes atteintes ... qui rendent son retrait de façon chirurgicale possible. On dit alors que la tumeur est résécable, nous pouvons la retirer par le biais d'une chirurgie curative.
- L'opérabilité : elle dépend de l'état général du patient notamment ses comorbidités (comorbidités cardiovasculaires, pulmonaires...) qui rendent le patient apte ou inapte à supporter une chirurgie. La tumeur peut être résécable mais l'état général du patient peut être altéré ce qui empêche une chirurgie, on dit alors que la tumeur est résécable mais

le patient n'est pas opérable, une chirurgie curative n'est alors plus le traitement optimal pour le patient.

Nous verrons dans la suite de la thèse que le traitement par immunothérapie associé à la chimiothérapie dans les stades résécables ne peut être optimal que si le patient est opérable et que la tumeur est résécable, donc une chirurgie possible pour le patient à la suite du traitement par immunothérapie + chimiothérapie.

1.3 La stadification TNM

La classification des stades du cancer du poumon, basée sur le système TNM (Tumeur, Nœuds lymphatiques, Métastases), a été introduite par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC : Union for International Cancer Control) en 1975 et adoptée peu après par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (33).

Ce système permet d'évaluer l'étendue anatomique de la maladie et de la regrouper en stades cliniques. Initialement fondée sur des données nord-américaines, la classification TNM a subi plusieurs révisions pour mieux refléter le pronostic des patients en fonction de la taille de la tumeur, de l'implication des ganglions lymphatiques et de la présence de métastases (33).

Au fil des années, des sous-catégories plus détaillées ont été intégrées, telles que les stades IIIA, IIIB, IIIC et plus récemment IVA et IVB pour les formes métastatiques. L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) est désormais responsable des révisions futures, en s'appuyant sur des bases de données internationales pour améliorer la précision du pronostic (33).

En septembre 2024, le nouveau staging manual in thoracic oncology a été publié, confirmant ainsi la nouvelle classification TNM ; la 9^e édition, qui sera en vigueur à compter de janvier 2025.

Dans cette thèse, nous parlerons principalement de nivolumab associé à la chimiothérapie dans les stades résécables, qui a obtenu un accès précoce en septembre 2023. A la période du développement de l'essai Checkmate 816 (l'étude qui évalue l'efficacité de nivolumab + chimiothérapie dans les stades résécables des CBNPC), la 7^e édition de la classification TNM était en vigueur ce qui implique que dans le protocole de la Checkmate 816, toutes les stadifications ont été faites selon la 7^e édition de la classification TNM.

Actuellement en pratique médicale, les cliniciens utilisent la 8^e édition de la classification TNM et à partir de janvier 2025, ils utiliseront la 9^e classification. Ceci peut poser certaines difficultés

dans la définition des stades de la tumeur et le choix du traitement auquel le patient est éligible car les essais (néoadjuvant et périopératoire) ont utilisé des éditions précédentes de la classification TNM que celle de la 9^e édition qui sera en vigueur en janvier 2025.

Dans la 8^e édition de la classification TNM qui est actuellement appliquée en pratique clinique, nous retrouvons :

- T (Tumor) : c'est la catégorie qui décrit la tumeur : la taille et l'étendue de la tumeur primaire
 - Tx : Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques (34).
 - T0 : Absence de tumeur identifiable.
 - Tis : Carcinome in situ
 - T1 : Tumeur mesurant ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entièrement entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans signe d'invasion au-delà des bronches lobaires (34).
 - T2 : Tumeur de plus de 3 cm et inférieure à 5 cm, ou présentant l'un des éléments suivants (34):
 - Envahissement d'une bronche souche, quelle que soit la distance par rapport à la carène, sans atteindre cette dernière
 - Envahissement de la plèvre viscérale
 - Présence d'une atélectasie ou d'une pneumonie obstructive (34).
 - 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 (34) :
 - 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 (34):
 - Le médiastin,
 - Le cœur ou les gros vaisseaux,
 - La trachée, ou la carène
 - Le diaphragme,
 - Le nerf récurrent,

- L'œsophage,
- Un(des) corps vertébral(aux).
- N (Nodule) : Cette catégorie indique si le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques, et sur l'étendue de l'atteinte ganglionnaire (34).
 - 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 (34).
 - N2 : Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires (34).
 - N3 : Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales (34).
- M (Metastasis) : Cette catégorie décrit la présence de métastases à distance de la tumeur primaire :
 - M0 : Absence de métastase à distance.
 - M1 : Présence de métastase à distance
 - M1a : Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne (34).
 - M1b : Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe (34).
 - M1c : Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes (34).

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 19 : 8e classification TNM du cancer du poumon (34)

Une différence notable entre les classifications TNM 7 et 8 réside dans le classement des tumeurs de plus de 4 cm. Dans la TNM 7, ces tumeurs n'étaient pas individualisées et étaient classées comme T2a (stade IB si N0). Dans la TNM 8, elles sont reclassées en T2b, tandis que les tumeurs de 3 à 4 cm sont désormais classées en T2a (34).

La différence entre les classifications TNM 8 et 9 inclut l'individualisation des stades N2a et N2b en fonction du nombre de stations N2 atteintes, ainsi que la subdivision du stade M1c en deux sous-classes selon le nombre d'organes touchés (33).

	TNM7				TNM8				TNM 9				
	N0	N1	N2	N3	N0	N1	N2	N3	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IA-1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IA-2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1c	-	-	-	IIIB	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IA-3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB	IB	IIB	IIIA	IIIB	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IIIA	IIIA	IIIB	IIB	IIIC
M1a	IV	IV	IV	IV	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A
M1b	IV	IV	IV	IV	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A
M1c	-	-	-	-	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B	-	-	-	-	-
M1c1	-	-	-	-	-	-	-	-	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B
M1c2	-	-	-	-	-	-	-	-	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B

Figure 20 : Comparaison entre les classifications TNM 7, 8 et 9e édition (22)

1.4 Les critères de la résecabilité

La résecabilité d'un cancer du poumon repose sur plusieurs critères qui ont évolué grâce aux avancées en imagerie médicale et en techniques chirurgicales (35). La résecabilité de la tumeur est principalement définie par le chirurgien qui évalue la possibilité et la capacité de réséquer la tumeur. La décision est ensuite discutée en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) qui réunit : oncologues, pneumo-oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens thoraciques et

autres spécialistes afin d'arriver à un consensus sur la stratégie thérapeutique optimale à mettre en place.

Parmi les critères qui sont pris en compte pour définir si la tumeur est résécable (35) :

- Le stade de la tumeur : les tumeurs stades I et II sont plus facilement résécables que les stades III localement avancés où des discussions plus complexes sont tenues pour arriver à un consensus de résécabilité ou de non -résécabilité de la tumeur.
- L'extension tumorale : la taille de la tumeur, sa localisation, son infiltration sont pris en compte par les chirurgiens pour définir si la tumeur est résécable.
- L'envahissement ganglionnaire : l'atteinte ganglionnaire et l'étendue de l'envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux sont déterminant dans l'évaluation de la résécabilité.
- Les métastases à distance : la présence de métastase à distance fait que le cancer est métastatique ce qui exclut généralement la possibilité d'une chirurgie curative. Néanmoins, il existe des stades que nous appelons « borderline » comme les stades localement avancés présentant des oligométastases où parfois la chirurgie est discutée en RCP pour ces patients.
- La fonction pulmonaire : Il y'a une estimation de la capacité respiratoire après la chirurgie par les chirurgiens et cliniciens. La fonction pulmonaire après chirurgie doit être suffisante pour maintenir une qualité de vie acceptable afin de considérer une chirurgie curative pour le patient.
- L'état général du patient : Plusieurs facteurs tels que l'âge, les comorbidités et l'état nutritionnel influencent l'état général du patient et sa capacité à subir une intervention chirurgicale.

Afin de bien évaluer ces critères, plusieurs examens doivent être fait pour poser le bilan d'extension et faire un bilan pré-thérapeutique :

- La tomodensitométrie (TDM) ou CT-SCAN : c'est une technique d'imagerie médicale qui utilise des rayons X pour créer des images détaillées en coupe transversale du corps. Cet examen est essentiel pour visualiser la tumeur dans son intégralité, évaluer son étendue et ses rapports avec les structures voisines (36).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : L'IRM utilise des champs magnétiques et des ondes radio pour produire des images détaillées des organes et des tissus internes.

Elle est particulièrement utilisée pour détecter et confirmer la présence de métastases cérébrales et pour caractériser les tissus de la tumeur (37).

- La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) : cette technique combine la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomodensitométrie (TDM). Elle permet de visualiser l'activité métabolique des cellules et de fournir des images anatomiques détaillées. Il est utilisé pour diagnostiquer le cancer, évaluer l'étendue de la maladie et surveiller la réponse aux traitements (36).
- La bronchoscopie : C'est une procédure qui permet d'examiner l'intérieur des voies respiratoires à l'aide d'un bronchoscope, un tube fin et flexible équipé d'une caméra. Elle permet de prélever des échantillons de tissus ou de cellules pour analyse biopsique, ce qui aide à diagnostiquer le cancer du poumon (36).
- La médiastinoscopie : c'est une technique chirurgicale utilisée pour examiner et prélever des échantillons de ganglions lymphatiques situés dans le médiastin (région localisée entre les deux poumons). Cet examen est souvent réalisé pour évaluer l'extension du cancer du poumon et définir le stade de la maladie (36).
- E-BUS (Endobronchial Ultrasound) : c'est une technique d'imagerie médicale qui combine une bronchoscopie, permettant de visualiser les voies respiratoires, avec une échographie pour obtenir des images précises des structures internes des poumons. Elle est particulièrement utilisée pour examiner les ganglions lymphatiques, évaluer l'atteinte ganglionnaire et son extension, et permet également de réaliser des biopsies simultanées pour un diagnostic plus approfondi des cancers pulmonaires (36).

Des recommandations de la société des chirurgiens thoraciques sont régulièrement publiées concernant la résécabilité.

Dans un environnement thérapeutique qui devient de plus en plus complexe avec l'arrivée de l'immunothérapie en néoadjuvant, périopératoire et en adjuvant, il est nécessaire d'actualiser les recommandations du consensus concernant la résécabilité notamment pour les stades localement avancés qui posent le plus de défis dans les discussions en RCP quand il s'agit de la stratégie thérapeutique la plus optimale pour le patient.

A la date du 17 octobre 2024, viennent d'être publiées les nouvelles recommandations de la société des chirurgiens thoraciques. Ils réinsistent par ailleurs sur le fait que la résécabilité doit être décidée au départ, avant la prise de décision thérapeutique. Dans l'ère de l'immunothérapie dans les stades résécables, beaucoup sont à discuter la volonté d'utiliser ces thérapies pour downstager la tumeur c'est-à-dire donner l'immunothérapie à un patient avec une tumeur de

grande de taille non résécable pour rétrécir la taille de la tumeur et la rendre résécable. La société confirme la non-viabilité de cette pratique et explique qu'un patient jugé non résécable au départ ne doit pas recevoir une thérapie néoadjuvante dans le but de convertir une tumeur non résécable en une tumeur résécable (35).

Avec 9^e édition de la classification TNM, la société des chirurgiens thoracique propose ces nouvelles recommandations concernant la résécabilité des tumeurs CBNPC :

	Non-Bulky				Bulky	
	N0	N1	N2 Single	N2 Multi	N2 Single	N2 Multi
T1/T2	Resectable	Resectable	Resectable	Potentially Resectable	Potentially Resectable	Un-Resectable
T3	Resectable	Resectable	Resectable	Potentially Resectable	Potentially Resectable	Un-Resectable
T3 (Pancoast)	Potentially Resectable ⁺	Potentially Resectable ⁺	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable
T4 Size	Potentially Resectable	Potentially Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable
T4 Satellite	Potentially Resectable	Potentially Resectable	Potentially Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable
T4 Invasion	Potentially Resectable	Potentially Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable	Un-Resectable

Figure 21 : Résumé consensuel de la résécabilité chirurgicale pour le cancer du poumon non à petites cellules (35)

1.5 Rôle de la chirurgie dans les stades précoces

La chirurgie est le traitement standard et de référence dans les stades précoces. C'est le seul et unique traitement curatif dans les cancers du poumon et offre les meilleures chances de guérison pour les patients. La résection chirurgicale dans les stades précoces des CBNPC est associée à des taux de survie élevée, ce qui est l'objectif dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC résécable.

Par exemple ; les patients atteints d'un CBNPC de stade I et qui subissent une chirurgie de type lobectomie ont un taux de survie à 5ans qui peut atteindre 80% (donnée prise de la data-base de l'institut national du cancer).

2. Prise en charge avant l'avènement de l'immunothérapie (avant 2023)

Dans cette thèse, nous allons essentiellement nous intéresser à la prise en charge des stades précoces des cancers bronchiques non à petites cellules, sans addiction oncogéniques, qui sont résécables et opérables, et plus particulièrement les stades II à IIIA (selon la 7^e édition de la stadification TNM) qui bénéficient de l'accès à l'immunothérapie en traitement néoadjuvant depuis septembre 2023 par le biais de l'accès précoce post-AMM de nivolumab.

2.1 Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique est l'ensemble des examens qui sont réalisés pour évaluer l'extension de la maladie et toutes ses caractéristiques pour prendre la décision thérapeutique la plus optimale pour le patient. Ce bilan doit être réalisé dans les plus brefs délais avant la décision de la stratégie thérapeutique.

- Evaluation de l'extension anatomique médiastinale de la tumeur : pour cela nous pouvons utiliser ces différents examens : la tomodensitométrie (TDM), la fibroscopie bronchique, l'écho-endoscopie trans-bronchique et trans-œsophagienne (22).
- Evaluation de l'extension pariétale : c'est l'évaluation de l'envahissement de la paroi thoracique par la tumeur, pour cela nous pouvons utiliser :
 - La tomodensitométrie (TDM) : Une lyse costale indique une atteinte pariétale, tandis qu'un liseré graisseux extrapleurale visible entre la tumeur et la paroi exclut cette extension (22). Au cours de la TDM nous pouvons avoir des doutes sur la précision de la technique quant à l'extension pariétale, nous pouvons alors utiliser :
 - L'IRM : qui va préciser l'atteinte des structures plus complexes comme la gouttière costo-vertébrale et l'extension vasculaire (22).
 - Echographie thoracique : examen complémentaire de l'extension pariétale (22).
 - Ponction pleurale : recommandée en cas d'épanchement pleur visible au scanner, avec un repérage facilité par l'échographie si l'épanchement est minime (22).
 - Thoracoscopie : recommandée en cas d'épanchement pleur visible au scanner et une négativité de la cytologie afin de vérifier le caractère néoplasique de l'épanchement (22).

- Evaluation de l'extension ganglionnaire intra-thoracique : plusieurs techniques sont possibles :
 - Fibroscopie bronchique : Détecte de façon indirecte des adénopathies comprimant les voies aériennes, avec la possibilité de réaliser des ponctions trans-bronchiques à l'aiguille de Wang (22).
 - Tomodensitométrie (TDM) : Identifie les ganglions anormaux en fonction de leur taille, nombre, et emplacement. La probabilité d'envahissement néoplasique augmente avec la taille des ganglions (30 % pour des ganglions de 1 à 2 cm, et plus de 70 % au-delà de 2 cm) (22).
 - Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) : Non supérieure à la TDM pour cette évaluation, et leur association n'apporte pas d'avantage significatif (22).
 - Échographie endo-bronchique et endo-œsophagienne : Facilitent l'exploration et la ponction des adénopathies dans diverses zones du médiastin (22).
 - Tomographie par émission de positons (TEP-FDG) : Couplée au scanner, elle offre une plus grande spécificité et sensibilité dans la détection des extensions ganglionnaires, néanmoins il est nécessaire de confirmer par une médiastinoscopie ou échographie avec ponction (22).
 - Médiastinoscopie : Procédure chirurgicale à faible risque permettant d'explorer plusieurs zones médiastinales, souvent inutile si la TDM et/ou la TEP-FDG ne révèlent aucune atteinte ganglionnaire (22).
 - Thoracoscopie gauche : Utilisée pour explorer les chaînes ganglionnaires 5 et 6 (22).
- Evaluation de l'extension métastatique : La recherche de sites métastatiques n'est souvent pas nécessaire chez les patients ayant déjà des métastases multiples, sauf en cas d'oligo-métastases ou pour inclusion dans des essais cliniques. Une preuve histologique est justifiée uniquement pour une lésion métastatique unique pouvant modifier la stratégie thérapeutique (22).

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection permet de détecter une extension métastatique, notamment pulmonaire. Si un nodule isolé est inaccessible à l'endoscopie, une ponction transthoracique sous guidage TDM ou TEP-FDG peut être nécessaire. Le TEP-FDG est plus efficace que la scintigraphie osseuse pour repérer les métastases osseuses, mais doit être confirmé par radiographie, TDM ou IRM (22).

L'IRM est recommandée pour rechercher des métastases cérébrales, tandis que le TEP-FDG est utile pour détecter les métastases intra-abdominales, intrathoraciques et

osseuses, mais pas cérébrales. Un TEP-FDG récent est requis pour les patients en traitement curatif, mais pas systématiquement pour les stades métastatiques (22).

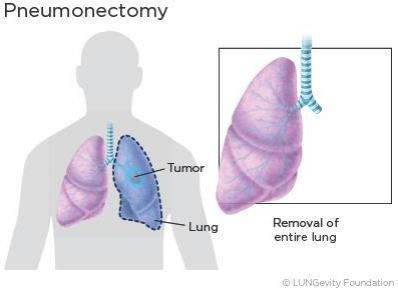
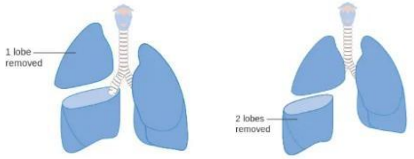
- Evaluation gériatrique : Plusieurs scores sont à utiliser dans cette évaluation comme le score G8 chez les patients de plus de 70ans. Cette évaluation est d'intérêt car elle peut optimiser la prise en charge des patients âgés (22).

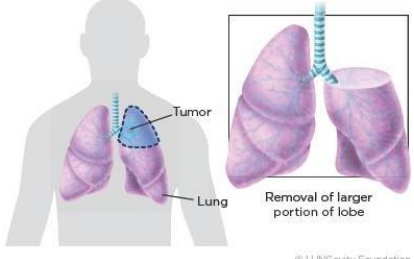
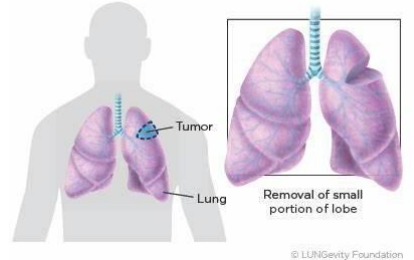
2.2 Bilan préopératoire

Il existe deux types de recommandations pour l'évaluation préopératoire : européennes et américaines. Les recommandations américaines incluent une évaluation du risque cardiovasculaire basée sur des critères cliniques et biologiques (22). Si le score de risque dépasse 1, des examens cardiologiques et respiratoires plus approfondis sont nécessaires. Les deux recommandations sont conservées car elles couvrent des situations différentes (22).

2.3 Chirurgie : techniques et résultats

La chirurgie est essentielle pour améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients atteints de CBNPC résécables. Les techniques chirurgicales utilisées peuvent varier selon la taille et la localisation de la tumeur ainsi que l'état général du patient.

	Technique chirurgicale	Résultat	Illustration
Thoracotomie Voie invasive	Pneumonectomie : Intervention plus complexe avec des risques plus importants, elle implique l'ablation d'un poumon entier. Elle est réservée pour les tumeurs centres ou envahissant les structures voisines	Les taux de survie après pneumonectomie sont généralement inférieurs à ceux observés après lobectomie, avec des taux à 5 ans d'environ 40 % à 60 %, selon l'étendue de la maladie (38).	
	Lobectomie : Considérée comme le traitement standard, elle consiste à retirer un lobe du poumon.	Les études montrent que la lobectomie est associée à des taux de survie à 5 ans variant de 60 % à 80 % pour les stades I et	

Thoracotomie Voie invasive	Elle est souvent préférée en raison de son équilibre entre efficacité et préservation de la fonction pulmonaire	II, en fonction de facteurs pronostiques tels que la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire (38).	
	Segmentectomie : elle consiste à retirer un segment du poumon. Elle est utilisée pour les tumeurs périphériques de petite taille (≤ 2 cm) sans atteinte ganglionnaire (cN0) et dans des zones anatomiquement favorables.	Les études montrent que cette technique offre des résultats comparables à ceux de la lobectomie en termes de survie globale pour les patients atteints de CBNPC à un stade précoce, notamment pour des tumeurs de moins de 2 cm de diamètre (38).	Segment Resection 
	Résection wedge : elle consiste à retirer une petite section du tissu pulmonaire tumoral, elle est utilisée pour les tumeurs périphériques de petite taille. Elle peut être réalisée par VATS également.	Les résultats sont généralement inférieurs à ceux de la lobectomie, avec des taux de survie à 5 ans souvent inférieurs à 50 %, ce qui soulève des questions sur son efficacité par rapport à d'autres options chirurgicales (38)	Wedge Resection 
Voie non invasive	Chirurgie vidéo assistée (VATS)	Une approche mini-invasive qui utilise de petites incisions et une caméra pour guider la chirurgie. Elle offre des résultats comparables à la chirurgie ouverte avec moins de complications post-opératoires et une récupération plus rapide (36).	
	Chirurgie Robot assistée	Une technique avancée qui utilise des bras robotiques pour une précision accrue. Elle permet des mouvements plus fins et une meilleure visualisation des structures anatomiques (36).	

2.4 Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie en traitement néoadjuvant est le fait d'administrer une chimiothérapie avant la chirurgie pour les patients atteints de CBNPC résécable. Ce n'est pas le traitement standard. La chirurgie est le traitement curatif et de référence pour ces stades de la maladie.

Néanmoins, dans des anciennes données publiées dans la cohorte KBP-ESCAP, il s'est avéré que dans 6 à 7 % des cas de CBNPC résécables, les patients recevaient une chimiothérapie néoadjuvante afin d'améliorer le taux de survie globale et diminuer le risque de progression et de récurrence après la chirurgie.

2.5 Chimiothérapie adjuvante

Depuis le 07 septembre 2023, la HAS a octroyé l'accord pour un accès précoce pour nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue (39).

Chez les patients qui ne sont pas éligible ou aptes à recevoir de la chimio-immunothérapie néoadjuvante, notamment les patients avec un statut PD-L1 négatif, la chimiothérapie post-opératoire est recommandée pour les tumeurs de plus de 4 cm (stades pII et pIII), sous réserve que l'état du patient le permette (22). Cette chimiothérapie, à base de cisplatine et vinorelbine, doit être administrée dans les 4 à 8 semaines suivant la chirurgie, pour un total de 4 cycles (22).

Chez les patients âgés de plus de 75 ans ou ayant des comorbidités, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante n'a pas été démontrée (22).

L'essai JIPANG, mené au Japon, a comparé deux protocoles de chimiothérapie adjuvante (cisplatine-vinorelbine et cisplatine-pemetrexed) chez 804 patients. Les résultats n'ont pas montré de différence significative en termes de survie sans progression ou de survie globale à 3 et 5 ans, bien que le traitement à base de pemetrexed ait été moins toxique (22).

2.6 Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie médiastinale post-opératoire n'est pas recommandée pour les patients pN0-1 (stade pathologique). L'essai français IFCT LUNG-ART a évalué son utilité chez les patients pN2 (Stade pathologique) ayant subi une résection complète, mais n'a pas démontré de bénéfice en termes de survie sans maladie ni de survie globale (22).

Cependant, la radiothérapie post-opératoire peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence de facteurs de risque de récurrence locale, tels qu'un nombre élevé de ganglions envahis, des ruptures capsulaires importantes, ou un ratio élevé de ganglions envahis par rapport à ceux prélevés (22).

En cas de résection incomplète ou douteuse, la radiothérapie post-opératoire doit être envisagée en RCP (22).

Pour les tumeurs T3 avec atteinte pariétale, si l'exérèse est complète, la radiothérapie post-opératoire n'est pas nécessaire. En cas de doute sur la complétude, une radiothérapie pariétale peut être proposée en RCP (22).

IV. Prise en charge des stades résécables avec immunothérapie

En France, depuis le 07 septembre 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a octroyé un accord pour un accès précoce post-AMM pour le nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.

Cette demande d'accès précoce a été validée suite aux données de la checkmate 816 qui ont été communiquées pour la première fois à l'AACR (American association for cancer research annual meeting) en 2021 suivie d'une publication des données sur le NEJM (New england journal of medicine) en 2022.

Plusieurs essais ont été réalisés dans l'objectif d'évaluer le bénéfice de l'immunothérapie dans les stades résécables des CBNPC que cela soit en stratégie exclusivement néoadjuvante (Checkmate 816), stratégie périopératoire (NADIMII, Keynote 671, AEGEAN, Checkmate 77T...) ou une stratégie exclusivement adjuvante (Impower010, Keynote 091, ADURA...).

Les données sont différentes d'un essai à un autre ; bien que les stratégies néoadjuvantes et périopératoires montrent des données d'efficacité positives, les essais avec une immunothérapie exclusive en adjuvant montrent des données d'efficacité assez décevantes, elles ne sont pas positives. Et avec cette différence d'efficacité entre les différentes études, les avis de la communauté médicale diffèrent et plusieurs interrogations apparaissent avec l'arrivée de ces essais notamment l'interrogation sur les critères de sélection des profils de patients qui bénéficieraient d'une stratégie néoadjuvante versus le profil de patients qui bénéficieraient d'une stratégie périopératoire.

Dans cette thèse, nous allons nous concentrer sur l'essai de la checkmate 816 davantage, c'est le seul essai avec une stratégie néoadjuvante exclusive. Nous allons également nous intéresser aux essais Keynote 671, Aegean et Checkmate 77T pour aborder les stratégies périopératoires.

1. Stratégie néoadjuvante

Environ 80 % des cancers du poumon sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), avec une majorité de diagnostics à un stade avancé. Initialement, 20 % des patients sont au stade I ou II, 30 % au stade III et 50 % au stade IV (40). L'amélioration des techniques de dépistage pourrait augmenter le taux de diagnostics précoces. La survie à 5 ans est d'environ

60 % pour les patients au stade I, et de 25 % à 40 % pour ceux aux stades II et III (40). La résection chirurgicale est le traitement de référence pour les stades I et II, mais près de 50 % des patients au stade IB et 60 à 75 % des patients au stade II rechutent et décèdent de leur maladie (40). Une stratégie pour améliorer la survie consiste à éliminer les micrométastases et à réduire le risque de rechute grâce à des chimiothérapies adjuvantes ou néoadjuvantes d'où le rationnel d'avoir fait un essai clinique qui évaluerait l'efficacité de l'immunothérapie dans des stratégies adjuvantes, néoadjuvante et périopératoire.

La seule étude évaluant l'efficacité de l'immunothérapie en stratégie néoadjuvante est la checkmate 816.

1.1 Etude Checkmate 816

L'essai Checkmate 816 est un essai de phase 3, randomisé, en ouvert. Il évalue l'efficacité de nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue (40).

1.1.1 Design de l'étude

Dans cet essai international de phase 3, ouvert et randomisé, les patients ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes par ratio 1 : 1. Dans le bras exploratoire, 179 patients ont été inclus et recevaient du nivolumab (360 mg) en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine toutes les trois semaines à hauteur de 3 cycles maximum puis une chirurgie curative dans les 6 semaines depuis la dernière dose de traitement administrée. Dans le bras contrôle, 179 patients ont été inclus et recevaient la chimiothérapie à base de platine toutes les trois semaines pendant trois cycles avant de subir une chirurgie curative dans les 6 semaines depuis la dernière dose de traitement administrée. Un troisième groupe, qui recevait du nivolumab (3 mg/kg toutes les deux semaines pendant trois cycles) associé à de l'ipilimumab (1 mg/kg uniquement au premier cycle), a interrompu prématurément les inclusions en raison de données externes rapportées au cours de l'essai (40).

La chirurgie devait être réalisée dans les six semaines suivant la fin du traitement néoadjuvant dans les deux bras, après quoi les patients des deux groupes pouvaient recevoir jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie adjuvante, de radiothérapie, ou une combinaison des deux (40).

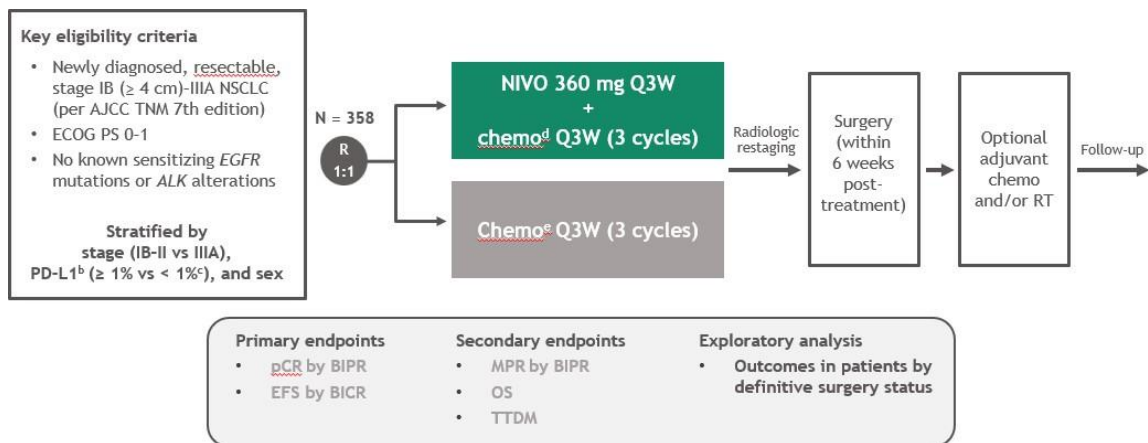


Figure 22 : Design de l'étude checkmate 816

1.1.2 Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients dans les deux bras de l'étude CheckMate 816 (nivolumab + chimiothérapie à base de sels de platine vs chimiothérapie seule) montrent une répartition des patients, entre les deux groupes globalement, bien équilibrée ce qui permet d'avoir une population homogène entre les deux groupes pour minimiser les biais dans l'analyse des résultats.

L'âge médian des patients était similaire dans les deux groupes, il était de 65 ans. Environ 70% des patients étaient des hommes dans les deux bras, ce qui reflète la prévalence plus élevée du cancer bronchique non à petites cellules chez les hommes. La majorité des patients étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs, ce qui est fréquent dans les études sur le cancer du poumon (40).

Les patients présentaient majoritairement une maladie de stade II ou IIIA selon la 7^e édition de la classification TNM, ce qui les rendait éligibles pour une chirurgie (40).

La majorité des patients avaient un indice ECOG de 0 ou 1, indiquant une bonne condition générale pour tolérer la chirurgie et les traitements et la totalité des patients ne présentaient pas de mutations *EGFR* ou de translocation *ALK* connue car leur présence était un critère d'exclusion (40).

1.1.3 Les critères d'inclusion

Dans la sélection des patients de l'études, plusieurs critères d'éligibilité ont été appliqués, les principaux sont :

- Un statut de performance ECOG 0-1.

- Un CBNPC, nouvellement diagnostique sans traitement antérieur, résécable et confirmé histologiquement de stade IB (≥ 4 cm), II, IIIA (N2) selon la 7^e édition de la classification TNM de l'IASLC.
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1.
- Disponibilité de tissu tumoral pour un test IHC PD-L1 effectué par un laboratoire tiers pendant la période de dépistage :
 - Tissu fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) ou sections de tissu tumoral non colorées, avec un rapport de pathologie associé, à soumettre pour évaluation des biomarqueurs avant la randomisation. L'échantillon peut être frais ou archivistique s'il a été obtenu dans les 3 mois précédant l'inscription (40).
 - Le tissu doit provenir d'une biopsie à l'aiguille, excisionnelle ou incisionnelle. Les biopsies à l'aiguille fine obtenues par EBUS ne sont pas adéquates pour l'examen des biomarqueurs et la randomisation. Les biopsies à l'aiguille obtenues par EBUS sont acceptables pour la randomisation (40).
- Tous les ganglions lymphatiques médiastinaux suspects doivent avoir une confirmation pathologique si accessibles par EBUS, thoracoscopie ou par médiastinoscopie (40).

1.1.4 Les critères d'exclusion

Les principaux critères d'exclusions sont :

- Présence d'une maladie localement avancée, non résécable ou métastatique.
- Participants avec des mutations EGFR connues ou une translocation ALK connue. Le testing pour la mutation EGFR était obligatoire pour confirmer l'absence de cette mutation et pouvoir inclure le patient. Le testing pour la translocation ALK n'était pas obligatoire avant l'inclusion mais une connaissance de la présence de cette translocation chez un patient était un critère d'exclusion de l'essai (40).

Les patients ont été randomisés entre les deux bras en ratio 1 : 1 et ont été stratifié selon :

- L'expression de PD-L1 (≥ 1 % ou < 1 % ou non évaluable/inconnue)
- Le sexe
- Le stade la maladie (IB/II vs IIIA)

1.1.5 Les objectifs et critères d'évaluation de l'études

L'étude avait pour but d'évaluer plusieurs objectifs, les objectifs principaux de l'étude étaient :

- Comparer la survie sans événement (EFS), évaluée par un comité central indépendant en aveugle (BICR), chez des patients atteints de CBNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2), traités soit par nivolumab associé à une chimiothérapie à base de platine, soit par chimiothérapie à base de platine seule (40).
 - Critère d'évaluation de l'objectif : L'EFS est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : progression de la maladie rendant la chirurgie impossible, progression ou récurrence de la maladie (évaluée par BICR selon les critères RECIST 1.1) après la chirurgie, ou décès toutes causes confondues. Les participants ne subissant pas de chirurgie pour des raisons autres que la progression seront considérés comme ayant un événement au moment de la progression RECIST 1.1 (selon BICR) ou au décès (40).
- Comparer le taux de réponse pathologique complète (pCR) chez des patients atteints de CBNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2), traités par nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de platine, par rapport à ceux recevant uniquement une chimiothérapie à base de platine (40).
 - Critère d'évaluation de l'objectif : Le taux de pCR est défini comme la proportion de participants randomisés n'ayant plus de tumeur résiduelle dans les poumons et les ganglions lymphatiques (0 % de cellules tumorales viables résiduelles dans la tumeur primaire et les ganglions lymphatiques réséqués), selon une évaluation pathologique indépendante en aveugle (BIPR), rapportée au nombre total de participants randomisés dans chaque groupe de traitement (40).

En plus des objectifs principaux, plusieurs objectifs secondaires ont été prévus dans le protocole, parmi eux :

- Comparer la survie globale (OS) chez les patients atteints de CBNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2) traités par nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine par rapport à ceux recevant uniquement une chimiothérapie à base de platine (40).
 - Critère d'évaluation de l'objectif : La survie globale (OS) est définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès. Si un participant est encore en vie, l'OS sera censurée à la dernière date à laquelle il est connu pour être vivant (40).

- Évaluer le taux de réponse pathologique majeure (MPR) chez des patients atteints de CBNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2), traités par nivolumab associé à une chimiothérapie à base de platine, comparé à ceux recevant uniquement une chimiothérapie à base de platine (40).
 - Critère d'évaluation de l'objectif : Le taux de MPR est défini comme la proportion de participants randomisés présentant ≤ 10 % de tumeur résiduelle dans les poumons et les ganglions lymphatiques (≤ 10 % de cellules tumorales viables résiduelles dans la tumeur primaire et les ganglions lymphatiques réséqués), évaluée par un examen pathologique indépendant en aveugle (BIPR), rapportée au nombre total de participants randomisés dans chaque groupe de traitement. Les tumeurs viables in situ ne doivent pas être prises en compte dans le calcul du MPR (40).

Pour lire la totalité des objectifs de l'essai, vous pouvez consulter le protocole de l'étude public [Checkmate 816 protocol](#) (41).

1.1.6 Les données d'efficacité

Dans ces premières données d'efficacité communiqués dans la publication de l'étude, nous revenons sur l'EFS, la PCR et l'OS. Toutes ces données ont été obtenues après un suivi minimum de 21 mois.

- La survie sans événement (EFS ou Event Free Survival) :

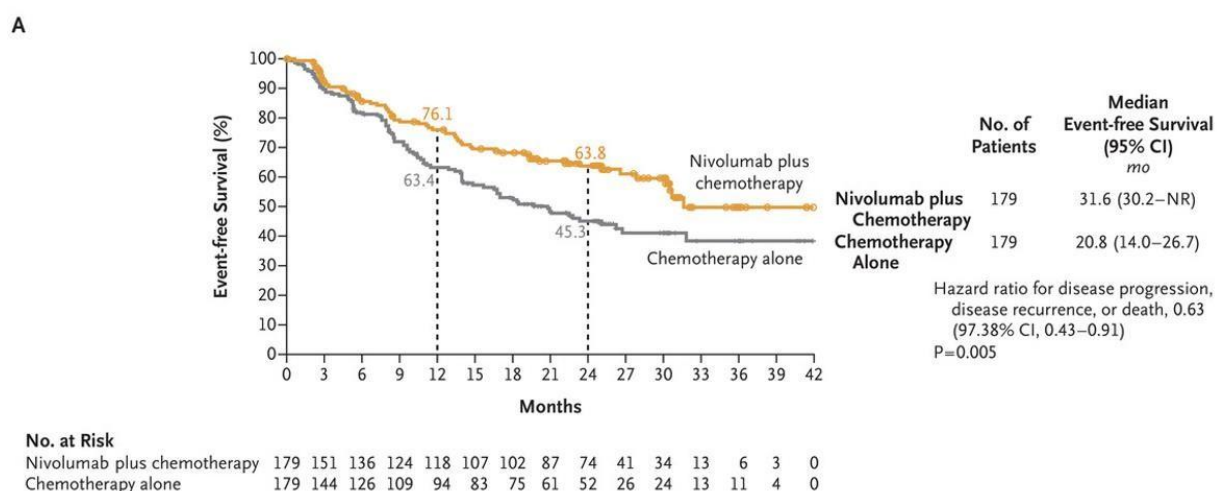


Figure 23 : La survie sans évènement dans la CM 816(40)

La survie sans événement (EFS) médiane était de 31,6 mois (IC 95 %, 30,2 - non atteint) dans le groupe recevant le nivolumab associé à une chimiothérapie, contre 20,8 mois (IC 95 %, 14,0

à 26,7) pour le groupe recevant la chimiothérapie en monothérapie (rapport de risque de progression, récurrence ou décès : 0,63 ; IC 97,38 %, 0,43 à 0,91 ; P=0,005). À 1 an, le taux estimé de patients sans progression ni récurrence était de 76,1 % avec le nivolumab plus chimiothérapie et de 63,4 % avec la chimiothérapie seule. À 2 ans, ces taux étaient respectivement de 63,8 % et 45,3 % (40). Bien que la survie sans événement favorisât le nivolumab plus chimiothérapie dans la majorité des sous-groupes clés, l'ampleur du bénéfice était plus importante chez les patients atteints de stade IIIA par rapport à ceux en stade IB ou II, chez les patients avec une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % par rapport aux patients avec une expression de PD-L1 < 1% et chez les patients avec un sous-type histologique non squameux par rapport aux patients avec une tumeur de sous-type histologique squameux (40).

- La réponse pathologique complète (PCR Pathological Complete Response) :

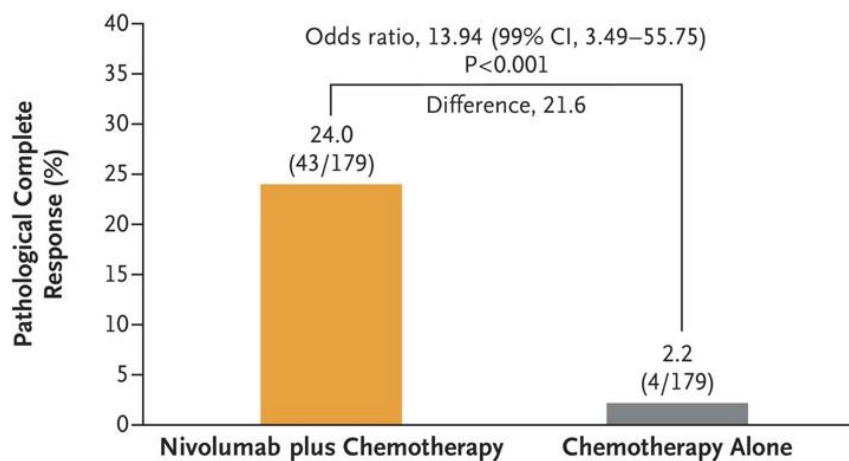


Figure 24 : La réponse pathologique complète dans la CM816 (40)

Indépendamment de la résection, le taux de réponse pathologique (pCR) complète chez la population de l'étude était de 24,0 % (IC 95 %, 18,0 à 31,0) dans le groupe nivolumab plus chimiothérapie, contre 2,2 % (IC 95 %, 0,6 à 5,6) dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie (rapport de cotes : 13,94 ; IC 99 %, 3,49 à 55,75 ; P<0,001). Ce bénéfice de la pCR avec le nivolumab plus chimiothérapie a été observé dans tous les sous-groupes clés, y compris en fonction du stade de la maladie, de l'expression de PD-L1 et du sous-type histologique (40).

- La réponse pathologique majeure (MPR Major Pathological Response):

Le taux de réponse pathologique majeure (MPR) était également plus élevé avec le nivolumab plus chimiothérapie, atteignant 36,9 % contre 8,9 % pour la chimiothérapie seule (odds ratio:

5,70 ; IC 95 %, 3,16 à 10,26). Ce bénéfice a été constaté dans les sous-groupes clés, notamment chez les patients ayant subi une résection et ceux présentant une atteinte des ganglions lymphatiques à l'imagerie initiale (40).

- La survie globale (OS Overall Survival)

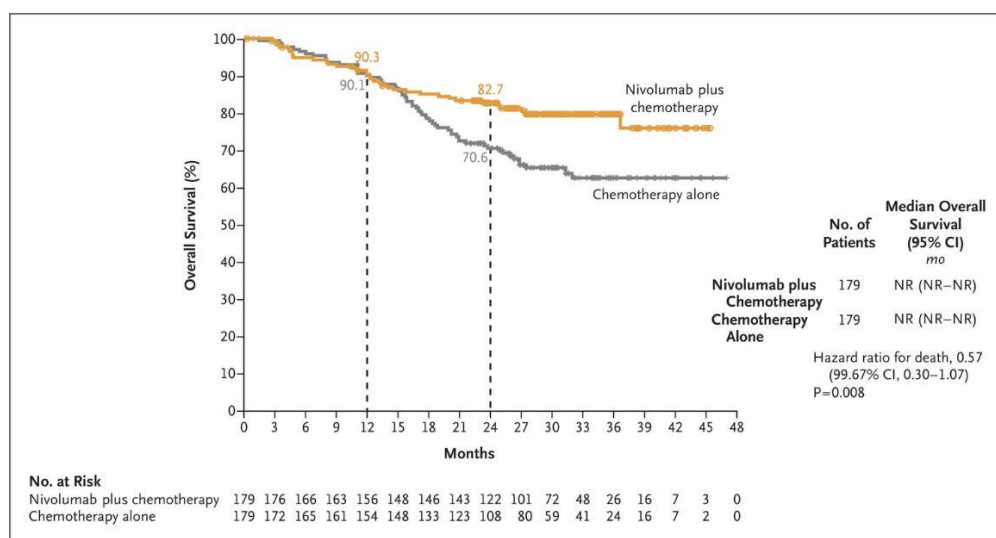


Figure 25 : la médiane de survie globale dans la CM 816 (40)

Au suivi minimum de 21 mois, la survie globale médiane n'a été atteinte ni dans le groupe recevant nivolumab plus chimiothérapie ni dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie (HR pour le risque de décès : 0,57 ; IC 99,67 %, 0,30 à 1,07 ; P=0,008). Lors de cette première analyse intermédiaire préspecifiée, la valeur P pour la survie globale n'a pas atteint la signification statistique fixée à 0,0033 (40). Les résultats pour le délai avant décès ou métastases distantes ainsi que pour la survie sans événement favorisaient le groupe nivolumab plus chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule : le HR pour le décès ou les métastases distantes était de 0,53 (IC 95 %, 0,36 à 0,77), et le HR pour la récurrence de la maladie, la progression après le traitement ultérieur, ou le décès était de 0,54 (IC 95 %, 0,37 à 0,80) (40).

1.1.7 Les données de tolérance

Event	Nivolumab plus Chemotherapy (N=176)		Chemotherapy Alone (N=176)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Adverse events of any cause — no. (%)†				
All	163 (92.6)	72 (40.9)	171 (97.2)	77 (43.8)
Leading to discontinuation of treatment	18 (10.2)	10 (5.7)	20 (11.4)	7 (4.0)
Serious	30 (17.0)	19 (10.8)	24 (13.6)	17 (9.7)
Treatment-related adverse events — no. (%)†				
All	145 (82.4)	59 (33.5)	156 (88.6)	65 (36.9)
Leading to discontinuation of treatment	18 (10.2)	10 (5.7)	17 (9.7)	6 (3.4)
Serious	21 (11.9)	15 (8.5)	18 (10.2)	14 (8.0)
Death‡	0	—	3 (1.7)	—
Surgery-related adverse events — no./total no. (%)§	62/149 (41.6)	17/149 (11.4)	63/135 (46.7)	20/135 (14.8)

Figure 26 : les données de tolérance de la CM 816 (40)

Au suivi minimum de 21 mois, des événements indésirables (tous grades confondus) sont survenus chez 92,6 % des patients traités par nivolumab plus chimiothérapie et chez 97,2 % des patients recevant la chimiothérapie en monothérapie. Les événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont touché 33,5 % des patients dans le groupe nivolumab plus chimiothérapie, contre 36,9 % dans bras chimiothérapie. Les événements de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient la neutropénie (8,5 % dans le groupe nivolumab et 11,9 % dans le groupe chimiothérapie) et la diminution du nombre de neutrophiles (7,4 % contre 10,8 % respectivement) (40).

Les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement concernaient 10,2 % des patients recevant nivolumab plus chimiothérapie et 9,7 % des patients dans le bras chimiothérapie (40). Les événements indésirables immuno-médiés étaient généralement pas graves (grade 1 ou 2), le plus fréquent étant une éruption cutanée (8,5 % des patients sous nivolumab). Deux patients (1,1 %) ont présenté une pneumonie de grade 1 ou 2. Trois décès liés au traitement ont été observés, tous dans le bras chimiothérapie (40).

Ces événements indésirables ont entraîné un retard de la chirurgie chez 3,4 % des patients sous nivolumab plus chimiothérapie et chez 5,1 % des patients sous chimiothérapie seule, avec des annulations de chirurgie chez 1,1 % et 0,6 % des patients respectivement (40). Des complications chirurgicales (tous grades) sont survenues chez 41,6 % des patients sous nivolumab et 46,7 % dans le groupe chimiothérapie seule, avec des complications de grade 3

ou 4 observées chez 11,4 % et 14,8 % des patients respectivement (40). Enfin, deux décès liés à la chirurgie (EI de grade 5) ont été signalés dans le groupe nivolumab plus chimiothérapie, mais ils ont été jugés non liés au traitement par l'investigateur (dus à une embolie pulmonaire et une rupture aortique) (40).

1.2 Impact sur le pronostic et la survie globale

L'étude CheckMate 816 a démontré que l'ajout de nivolumab à une chimiothérapie néoadjuvante améliore significativement le pronostic des patients atteints de CBNPC résécable. L'immunothérapie administrée avant la chirurgie réduit notablement le risque de récurrence ou de progression de la maladie, améliorant ainsi les résultats à long terme.

- Pronostic

L'étude a révélé une amélioration de la survie sans événements avec une réduction du risque de récurrence et de progression de la maladie. Il y a une amélioration notable de la réponse pathologique complète (pCR), un facteur pronostique clé. Un quart des patients est en réponse pathologique complète, une première dans les stades résécables des CBNPC. Les recherches actuelles montrent que les patients atteignant une pCR en oncologie ont une réduction du risque de récurrence et une meilleure survie globale.

- Survie globale

La survie globale n'a toujours pas été atteinte mais les premiers résultats indiquent une tendance favorable pour la survie globale (OS) chez les patients recevant le nivolumab en plus de la chimiothérapie, avec une réduction du risque de décès par rapport à la chimiothérapie seule. Bien que les données à long terme soient encore en cours de collecte, l'étude a déjà montré une prolongation de la survie sans événement (EFS), souvent corrélée à une meilleure survie globale.

1.3 Nouvelles recommandations thérapeutiques pour les stades résécables

La Checkmate 816 a eu un avis CHMP positif et une autorisation européenne de mise sur le marché à la date du 26 juin 2023 avec une restriction d'indication aux patients PD-L1 positifs.

A la date du 07 septembre 2023, la HAS a octroyé un avis positif pour la demande d'accès précoce post-AMM en gardant la restriction aux patients PD-L1 positif avec un rajout de la notion de patients à haut risque de récurrence et l'absence de mutation d'EGFR ou de translocation ALK.

Le nivolumab en association à la chimiothérapie a été rajouté dans les recommandations AURA 2024 pour les stades II à IIIB (classification selon la 8^e édition de la TNM) :

Chez les patients PD-L1 $\geq$ 1% sans mutation d'EGFR ni de réarrangement d'ALK de stade II à IIIB (tumeurs résécables jugées à haut risque de récurrence) peuvent être traités en néoadjuvant par 3 cycles de chimiothérapie-immunothérapie via l'accès précoce de la CM816. Les doublets de chimiothérapie possible à utiliser :

- Quelle que soit l'histologie : carboplatine AUC 5 ou 6 + paclitaxel (150 ou 200 mg/m²) + nivolumab 360mg
- Pour les carcinomes épidermoïdes : cisplatine (75 mg/m²) + gemcitabine (1000 ou 1250 mg/m²) +nivolumab 360mg.
- Pour les carcinomes non-épidermoïdes : sel de platine + pemetrexed (500 mg/m²) +nivolumab 360mg

1.4 L'accès précoce de nivolumab dans les stades résécables

Nivolumab est la seule immunothérapie disponible à ce jour en France pour la prise en charge des stades résécables des CBNPC via un accès précoce de la checkmate 816 qui a démarré le 26 septembre 2023.

L'indication de l'accès précoce est « OPDIVO en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue »

Pourquoi cette restriction aux PD-L1 $\geq 1\%$?

En effet, nivolumab a démontré, au travers de la checkmate 816, une efficacité quel que soit le statut PD-L1 et les dernières analyses en sous-groupe à 5ans le démontrent également. Néanmoins l'efficacité est plus importante chez les patients PD-L1 $\geq 1\%$. L'EMA a utilisé des analyses exploratoires pour cette restriction au PD-L1 positif de l'AMM européenne mais aux Etats-Unis, la FDA n'a pas mis de restriction PD-L1.

Pourquoi « sans mutation EGFR ni translocation ALK » ?

La mutation activatrice de l'EGFR est la plus fréquente, après les mutations KRAS, dans le cancer bronchique non à petites cellules. 15% des CBNPC ont une mutation activatrice de l'EGFR.

En effet, certaines thérapies ciblées ont démontré leur efficacité dans ce contexte, et opter pour une immunothérapie pourrait représenter une perte de chance pour le patient. La recommandation pour les tumeurs résécables présentant une mutation activatrice de l'EGFR - L858R ou Del19 est d'administrer l'osimertinib pendant 3 ans aux stades IB, II, et IIIA (dont les T4N2 selon la 8e édition de la classification TNM), après une résection chirurgicale et une chimiothérapie adjuvante lorsque celle-ci est indiquée (22).

La translocation ALK est moins fréquente que l'EGFR néanmoins elle fait partie des addictions oncogéniques les plus présentes dans le CBNPC avec une incidence de 6% de la totalité des cancers.

Les résultats de l'étude de phase III ALINA, présentés lors de l'ESMO 2023, ont révélé des bénéfices significatifs pour les patients opérés des stades IB (≥ 4 cm) à IIIA (TNM7), équivalents aux stades pII à pIIIB selon la classification TNM8, présentant un réarrangement ALK.

En effet, chez les patients présentant des tumeurs ALK réarrangées, aux stades pII à pIIIB (TNM8), l'alectinib est recommandé à la dose de 600 mg deux fois par jour pendant 2 ans, en raison de ses avantages significatifs en termes de réduction du risque de récurrence et de protection contre les métastases cérébrales.

Cependant l'alectinib n'a pas encore d'accès officiel dans cette indication, les résultats de l'étude ALINA soutiennent fortement son utilisation dans ce contexte post-chirurgical.

Qu'est-ce qu'un patient à haut risque de récurrence ?

Les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et qui représentent une population de patients atteints d'une maladie de Stade II à IIIA, selon les critères de stadification de la 7e édition de l'AJCC/UICC sont défini ainsi :

- Tout patient présentant une taille de tumeur ≥ 5 cm (39);
- Tout patient atteint d'une maladie de stade N1 ou N2 (indépendamment de la taille de la tumeur primitive) (39);
- Les patients présentant de multiples nodules tumoraux dans le même lobe ou dans d'autres lobes ipsilatéraux (39) ;
- Les patients atteints de tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre viscérale, la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les

gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou de tumeurs affectant la bronche souche ; ou de tumeurs associées à une atélectasie ou une pneumopathie inflammatoire obstructive qui se propage à la région hilare ou affecte l'intégralité du poumon (39).

Il suffit d'avoir un de ces critères susmentionnés pour que le patient soit considéré comme un patient à haut risque de récurrence.

L'accès précoce pré-AMM de la Checkmate 816 a bénéficié d'un renouvellement tacite d'autorisation d'accès précoce, conformément aux articles R. 5121-69 et R. 5121-69-4 du code de la santé publique, le 12 octobre 2024, dans les mêmes conditions que celles prévues par l'autorisation délivrée par la décision n°2023.0309 du 7 septembre 2023. Le renouvellement a été accordé sans réévaluation ce qui peut témoigner du bénéfice noté pour les patients et bon déroulement de cet AP (39).

2. Stratégies péri-opératoires

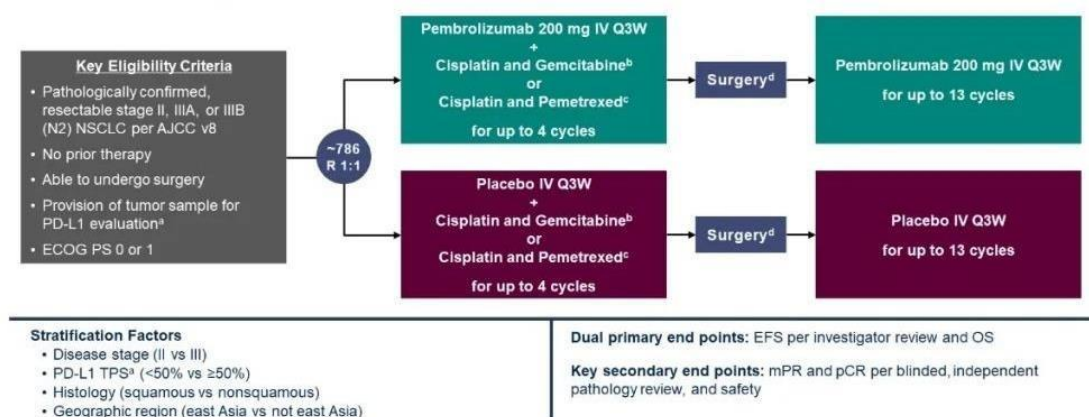
L'immunothérapie a prouvé son efficacité en traitement néoadjuvant pour les stades résécables du CBNPC.

Des essais périopératoires ont également démontré une efficacité en combinant l'immunothérapie avant la chirurgie avec une consolidation par un an d'immunothérapie en adjuvant (après la chirurgie).

Après avoir examiné l'étude CheckMate 816, nous nous intéressons à trois essais de phase 3 majeurs dans les stratégies périopératoires : Keynote 671, CheckMate 77T, et AEGEAN.

1.1 Keynote 671

1.1.1 Design de l'étude



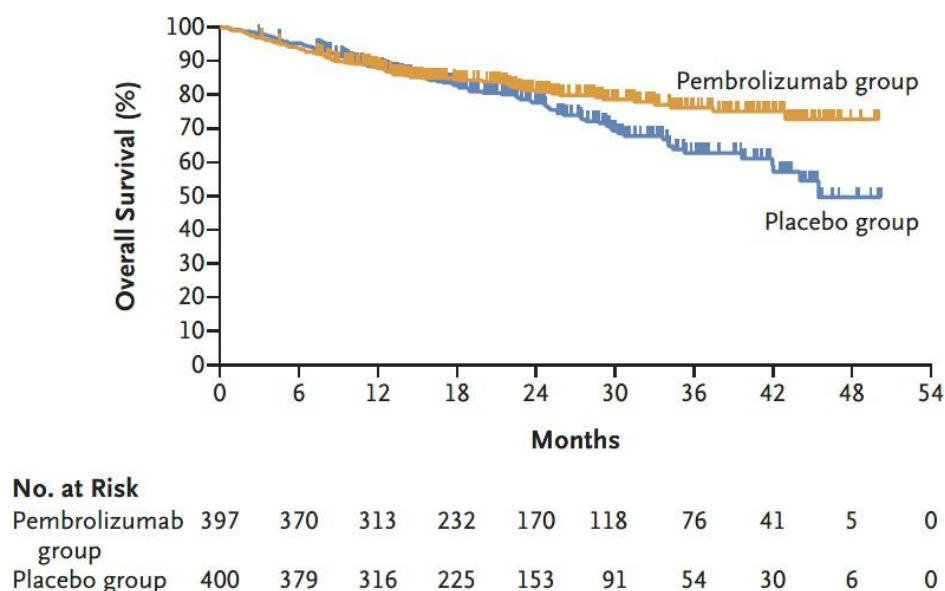
L'étude Keynote 671 est un essai de phase 3, randomisé et en double aveugle, qui évalue l'efficacité du pembrolizumab en traitement périopératoire chez des patients atteints de CBNPC résécable. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit du pembrolizumab (200 mg) en combinaison avec une chimiothérapie à base de cisplatine, soit un placebo, toutes les trois semaines pendant 4 cycles, suivis d'une chirurgie. Ensuite, ils ont reçu un traitement adjuvant par pembrolizumab ou placebo pendant un maximum de 13 cycles. Les critères principaux étaient la survie sans événement et la survie globale, tandis que les critères secondaires incluaient la réponse pathologique majeure, la réponse pathologique complète, ainsi que l'évaluation de la sécurité du traitement (42).

1.1.2 Population de l'étude

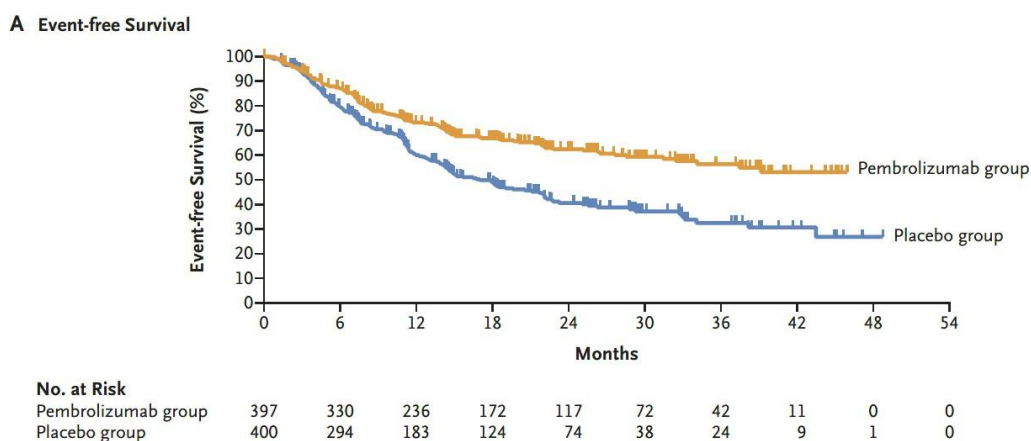
L'étude a inclus des adultes atteints de CBNPC résécable aux stades II, IIIA ou IIIB (dont T4N2 selon la 8^e édition de la classification TNM), avec un score de performance ECOG de 0 ou 1, et n'ayant pas reçu de traitement systémique anticancéreux préalable. Les patients ne

présentaient ni mutations EGFR ni translocations ALK connues, et n'avaient pas reçu de traitement systémique anticancéreux préalable. La stratification des patients a été effectuée en fonction du stade de la maladie, du sous-type histologique de la tumeur et de l'expression de PD-L1 (42).

1.1.3 Donnée d'efficacité



À 24 mois, la survie globale estimée était de 80,9 % dans le groupe pembrolizumab contre 77,6 % dans le groupe placebo ($P = 0,02$, ne répondant pas au critère de signification) (42). A l'ESMO 2023, il y'a eu une actualisation des données de la survie globale, à 36,6 mois de suivi 254 décès (31,9 %), la survie globale (OS) était significativement améliorée dans le groupe pembrolizumab (HR 0,72 [IC 95 % 0,56-0,93]; $P = 0,00517$). La survie globale médiane n'a pas été atteinte (NR) (IC 95 % NR-NR) dans le groupe pembrolizumab contre 52,4 mois (IC 95 % 45,7-NR) dans le groupe placebo ; les taux de survie à 36 mois étaient de 71,3 % contre 64,0 % (43).



À 24 mois, la survie sans événement était de 62,4 % dans le groupe pembrolizumab contre 40,6 % dans le groupe placebo avec un HR de 0,58 (IC à 95 %, 0,46 à 0,72 ; $P < 0,001$) et une diminution du risque de récurrence et de progression de 42% dans le bras pembrolizumab (42).

La réponse pathologique complète a été observée chez 18,1 % des patients du groupe pembrolizumab contre 4,0 % dans le groupe placebo (IC à 95 %, 10,1 à 18,7 ; $P < 0,0001$) (42).

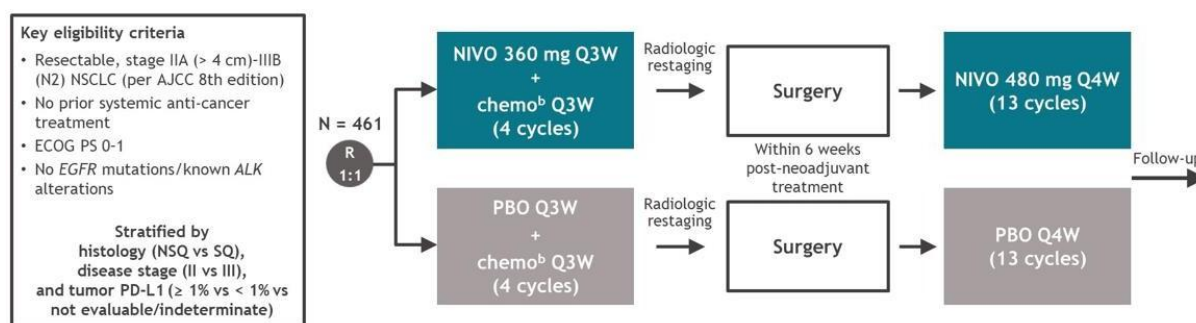
La réponse pathologique majeure a été observée chez 30,2 % des patients du groupe pembrolizumab contre 11,0 % dans le groupe placebo (IC à 95 %, 13,9 à 24,7 ; $P < 0,0001$) (42).

1.1.4 Données de tolérance

L'étude Keynote 671 a montré que la tolérance du traitement périopératoire par pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC résécable était comparable à celle du placebo. Des événements indésirables, toutes gravités confondues, ont été rapportés chez 96,7 % des patients sous pembrolizumab et 95,0 % sous placebo. Les événements de grade 3 ou plus étaient plus fréquents avec le pembrolizumab (44,9 % contre 37,3 % pour le placebo), bien que ces effets soient globalement gérables. Parmi les effets secondaires graves, 17,7 % des patients sous pembrolizumab et 14,3 % sous placebo en ont présenté. Quatre décès (1,0 %) liés au traitement ont été signalés dans le groupe pembrolizumab, contre trois (0,8 %) dans le groupe placebo. De plus, 12,6 % des patients sous pembrolizumab ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables, contre 5,3 % dans le groupe placebo. Ces résultats montrent que, bien que le pembrolizumab améliore significativement la survie sans événement, son profil de tolérance reste gérable (42).

1.2 CheckMate 77T

1.2.1 Design de l'étude



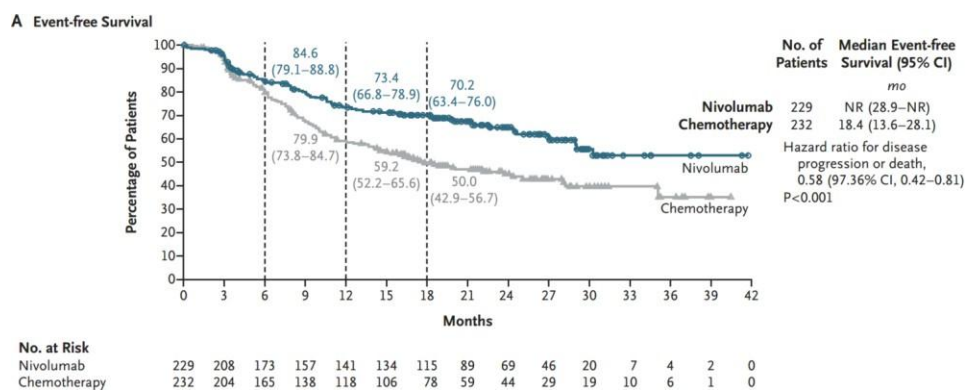
L'étude CheckMate 77T est un essai de phase 3, randomisé et en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité du nivolumab en traitement périopératoire chez des patients atteints de

CBNPC résécable stade IIA à IIIB. Les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir soit du nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie néoadjuvante toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, soit une chimiothérapie néoadjuvante toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivie d'une chirurgie, puis d'un an de traitement adjuvant par nivolumab (jusqu'à 13 cycles maximum) ou placebo. Le critère principal de l'étude était la survie sans événement, évaluée par un comité indépendant en aveugle. Les critères secondaires incluaient la réponse pathologique complète, la réponse pathologique majeure, la survie globale et la sécurité du traitement (44).

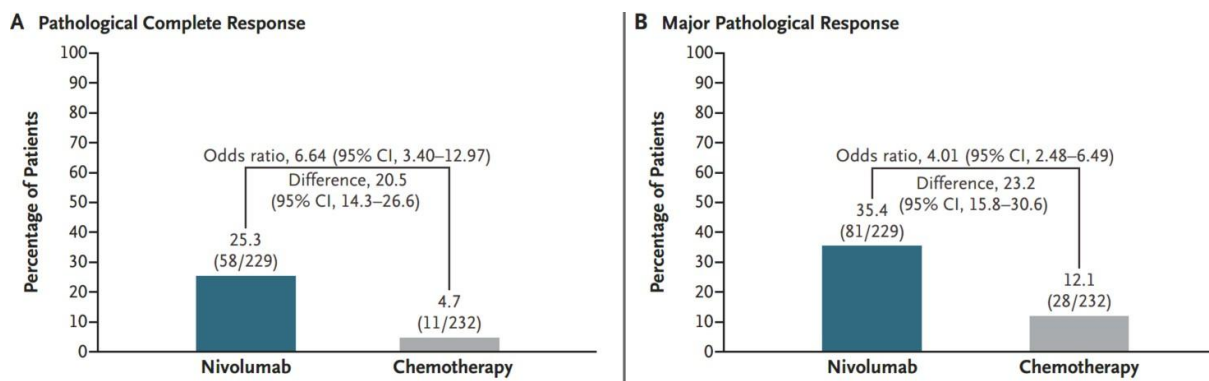
1.2.2 Population de l'étude

L'étude a inclus des adultes atteints de CBNPC résécable aux stades IIA à IIIB (selon la 8^e édition de la classification TNM), avec un score de performance ECOG de 0 ou 1. Les patients ne présentaient ni mutations EGFR ni translocations ALK connues, et n'avaient pas reçu de traitement systémique anticancéreux préalable. La stratification des patients a été effectuée en fonction du stade de la maladie, du sous-type histologique de la tumeur et de l'expression de PD-L1 (44).

1.2.3 Données d'efficacité



La survie sans évènement à 18 mois était de 70,2% dans le bras nivolumab contre 50% dans le bras chimiothérapie avec un HR de 0,58. Le nivolumab en stratégie périopératoire améliore la survie sans évènement et diminue de 42% le risque de récidence et de progression (44).



La réponse pathologique complète a été observée chez 25,3% des patients du bras nivolumab contre 4,7% des patients du groupe chimiothérapie. Ceci concorde avec les données de réponse pathologique complète de la Checkmate 816 (44).

La réponse pathologique majeure était améliorée dans le bras nivolumab comparé au bras chimiothérapie (35,4% contre 12,1% respectivement) (44).

La survie globale n'a pas encore été atteinte néanmoins les résultats préliminaires montrent une tendance favorable en faveur du groupe recevant le nivolumab en périopératoire (44).

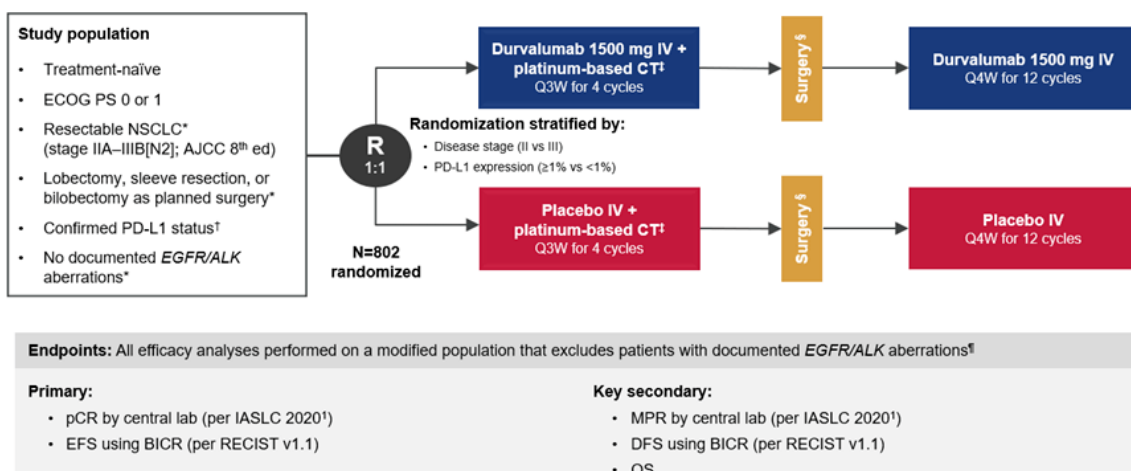
1.2.4 Données de tolérance

L'étude CheckMate 77T a montré que la tolérance de nivolumab chez les patients atteints de CBNPC résécable était globalement comparable à celle de la chimiothérapie seule. Des événements indésirables de toute gravité ont été rapportés chez 97,4 % des patients sous nivolumab et 97,8 % sous chimiothérapie. Les événements de grade 3 ou 4 étaient légèrement plus fréquents avec le nivolumab (32,5 % contre 25,2 % pour la chimiothérapie), bien que ces effets soient gérables. Les effets secondaires spécifiques incluaient principalement la neutropénie et des effets immuno-médiés comme l'hypothyroïdie, plus fréquents avec le nivolumab (44).

Par ailleurs, 19,3 % des patients sous nivolumab ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets indésirables, contre 7,4 % sous chimiothérapie. Deux décès liés au traitement par nivolumab ont été signalés, liés à des pneumonites. En ce qui concerne les événements chirurgicaux, ils ont été similaires dans les deux groupes, avec une incidence comparable d'événements de grade 3 ou 4 (44).

1.3 AEGERAN

1.3.1 Design de l'étude



L'étude AEGEAN est un essai de phase 3, randomisé et en double aveugle, qui évalue l'efficacité de durvalumab en traitement périopératoire chez des patients atteints de CBNPC résécable. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit du durvalumab (1500 mg) en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine, soit un placebo, administrés toutes les trois semaines pendant 4 cycles, suivis d'une chirurgie. Après la chirurgie, les patients ont reçu un traitement adjuvant par durvalumab ou placebo pendant un maximum de 12 cycles. Les critères principaux de l'étude incluaient la survie sans événement et la réponse pathologique complète.

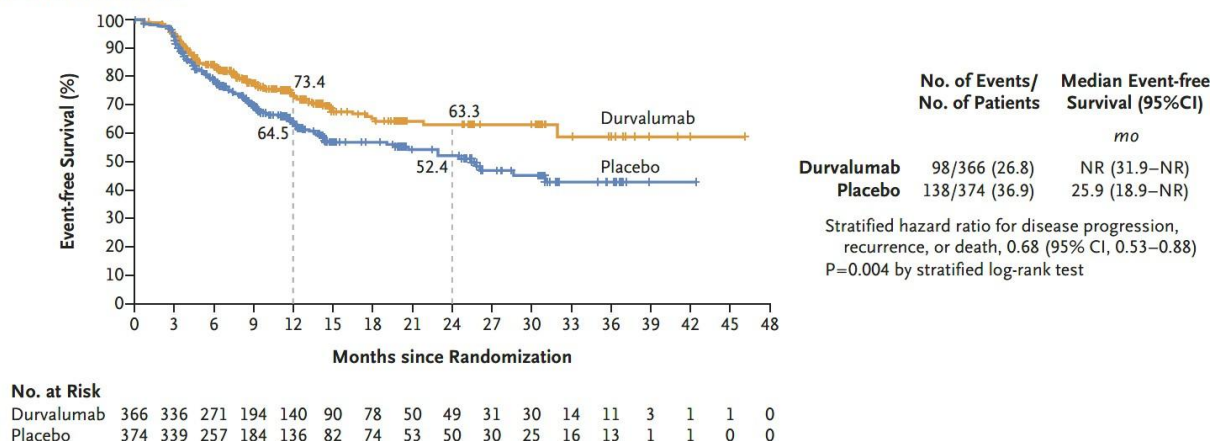
1.3.2 Population de l'étude

L'étude a inclus des adultes atteints de CBNPC résécable aux stades II à IIIB (N2), avec un score de performance ECOG de 0 ou 1, et n'ayant pas reçu de traitement systémique anticancéreux préalable. La stratification des patients a été effectuée en fonction du stade de la maladie et de l'expression de PD-L1.

1.3.3 Donnée d'efficacité et de tolérance

À 12 mois, la survie sans événement était de 73,4 % dans le groupe durvalumab contre 64,5 % dans le groupe placebo. La durée de la survie sans événement était significativement plus longue avec le durvalumab qu'avec le placebo. Le HR était de 0,68 (IC à 95 %, 0,53 à 0,88 ; P = 0,004) ce qui signifie que le durvalumab en périopératoire diminue le risque de récurrence et de progression de 32% (cf courbe ci-dessous) (45).

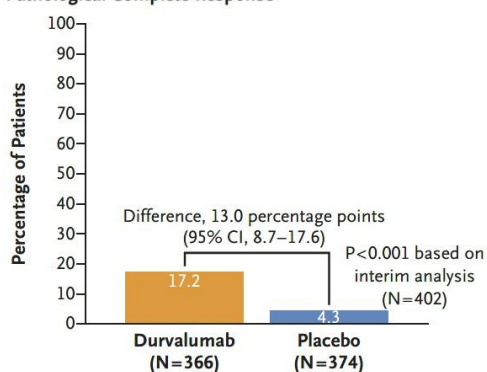
A Event-free Survival



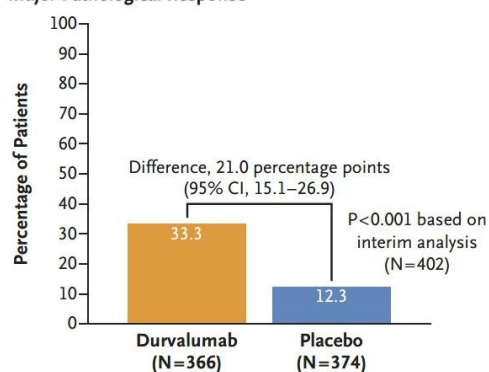
La réponse pathologique complète a été observée chez 17,2 % des patients du groupe durvalumab contre 4,3 % dans le groupe placebo (IC à 95 %, 8,7 à 17,6 ; P<0,001) (45).

La réponse pathologique complète a été observée chez 30,2 % des patients du groupe durvalumab contre 11,0 % dans le groupe placebo (P<0,001) (45).

A Pathological Complete Response



B Major Pathological Response



L'étude AEGEAN a montré que la tolérance du traitement périopératoire par durvalumab chez les patients atteints de CBNPC résécable était globalement comparable à celle du placebo. Des événements indésirables, toutes gravités confondues, ont été signalés chez 96,5 % des patients sous durvalumab et 94,7 % de ceux sous placebo. Les événements de grade 3 ou plus ont été observés chez 42,4 % des patients dans le groupe durvalumab et 43,2 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables graves étaient légèrement plus fréquents dans le groupe durvalumab, touchant 37,7 % des patients contre 31,4 % dans le groupe placebo. Sept décès liés au traitement (1,7 %) ont été signalés dans le groupe durvalumab, contre deux (0,5 %) dans le groupe placebo (45).

A noter que ces trois études ont fait une demande d'accès précoce pré-AMM qui a été refusée par la HAS. L'analyse de ces refus est en annexe.

V. Choisir entre stratégie néoadjuvante et périopératoire

Chez les patients avec un CBNPC de stade résécable, du stade IB jusqu'au stade IIIB, l'immunothérapie a démontré, au travers des différents essais, une efficacité avec une amélioration de la survie globale, une amélioration de la survie sans événements, des taux de réponse pathologique complète importants.

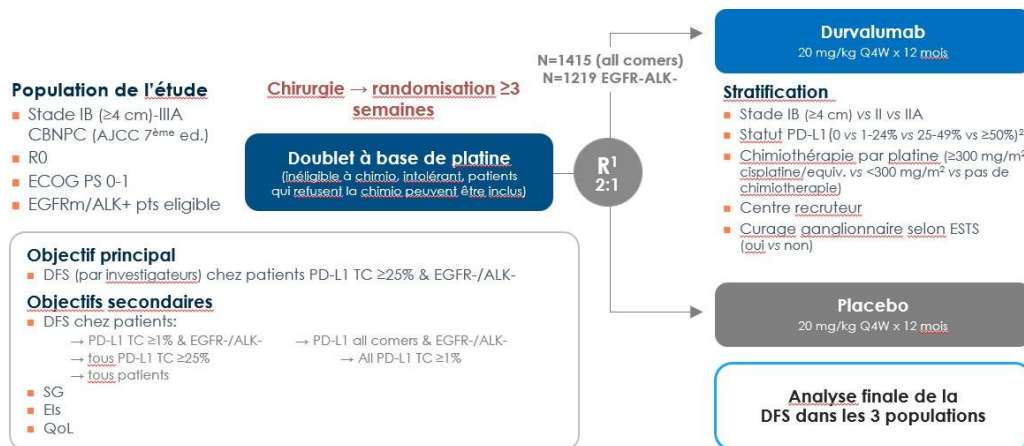
Bien que ces études soient, pour la majorité, des études positives, nous observons clairement que tous les patients ne vont pas bénéficier de toutes ces stratégies, pour certains patients la prise en charge optimale sera une immunothérapie en stratégie néoadjuvante, pour d'autres patients, un ajout d'immunothérapie en adjuvant sera probablement nécessaire et donc un traitement à base d'immunothérapie en stratégie périopératoire sera probablement la plus optimale.

Cependant, les stratégies sont très différentes les unes des autres avec des implications différentes sur la lourdeur du traitement par rapport au patient mais aussi un coût économique important sur les caisses nationales en cas de remboursement.

Dans un contexte où les experts confirment que les patients avec un cancer du poumon sont sur-traités avec de l'immunothérapie et à la vue des résultats des différentes études évaluant l'efficacité de l'immunothérapie dans les stades résécables, il est important d'identifier les profils de patients qui vont bénéficier de chacune des stratégies sans être sur-traité par l'immunothérapie.

Dans cette discussion, nous nous concentrerons sur les deux stratégies néoadjuvante et périopératoire car les résultats des études adjuvantes ne sont pas concluant et l'avis de la communauté médicale est assez négatif sur ces essais. Parmi les essais qui évaluent l'immunothérapie en adjuvant, nous avons la Keynote-091, Impower010...et tout dernièrement, à l'ESMO 2024, ont été communiquées les données de l'essai de phase 3 CCTG BR-31 qui évalue l'efficacité de durvalumab dans une stratégie adjuvante chez les patients avec une tumeur CBNPC réséquée.

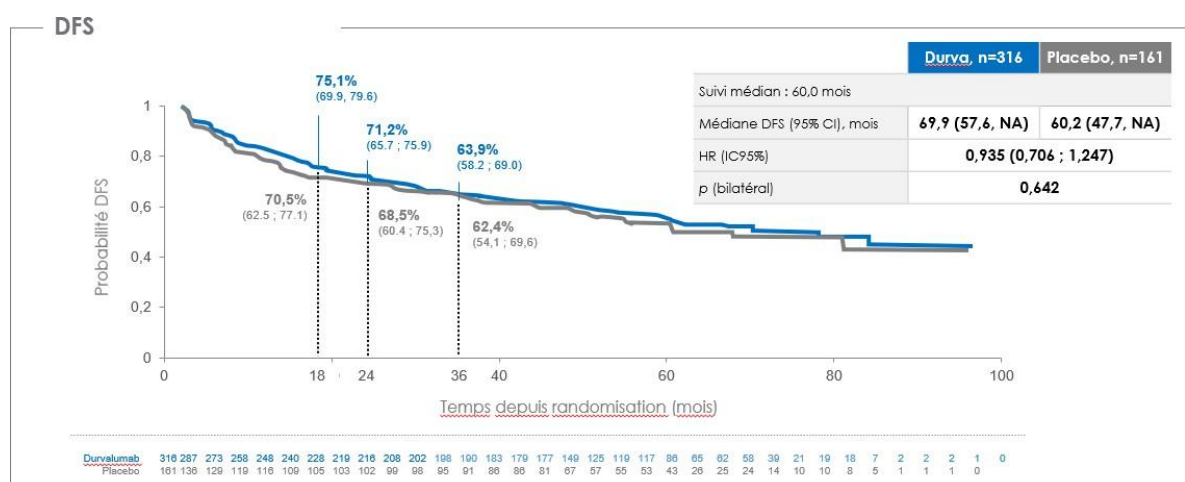
Pour rappel, le design de l'essai de BR-31 :



Nous analysons dans cet essai la DFS (Disease free survival ou survie sans maladie) qui est définie comme le temps entre la randomisation (après chirurgie) et la récurrence de la maladie ou le décès, quelle que soit la cause. L'intérêt de cette analyse est qu'elle nous montre le bénéfice apporté par une immunothérapie en adjuvant (après chirurgie).

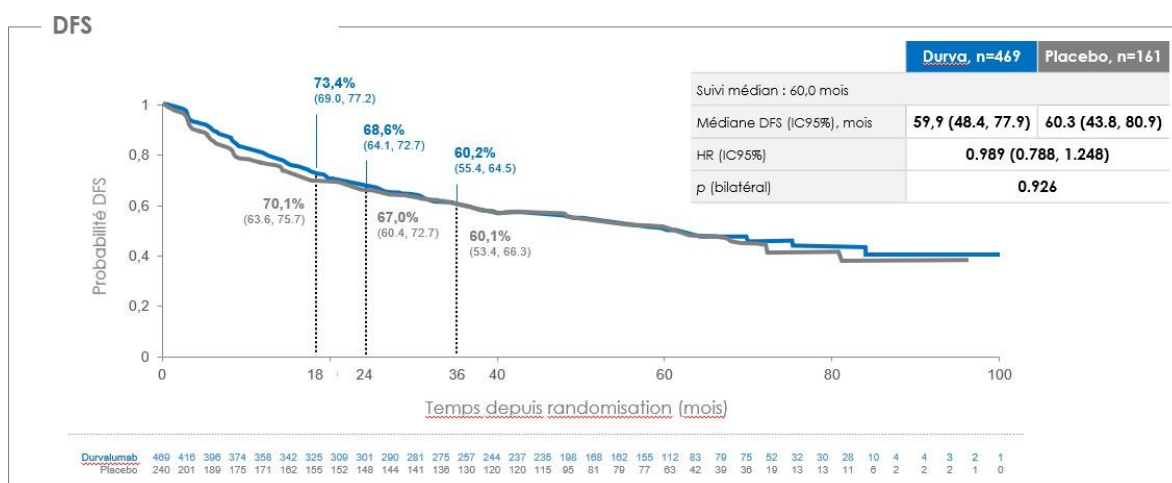
L'objectif principal était d'évaluer la DFS chez les patients PD-L1 positif avec un taux d'expression supérieur à 25% sans mutation EGFR ni translocation ALK puis faire des analyses en sous-groupe chez les patients avec PD-L1 ≥ 1% puis chez les patients tout PD-L1.

- Chez les patients PD-L1 ≥ 25% sans mutation EGFR ni translocation ALK : les courbes des deux bras : exploratoire et bras contrôle ne se séparent avec un HR = 0,935 ce qui montre qu'il n'y a pas de bénéfice à administrer du durvalumab en adjuvant chez les patients avec CBNPC opéré et PD-L1 ≥ 25% sans mutation EGFR ni translocation ALK (cf courbe ci-dessous).

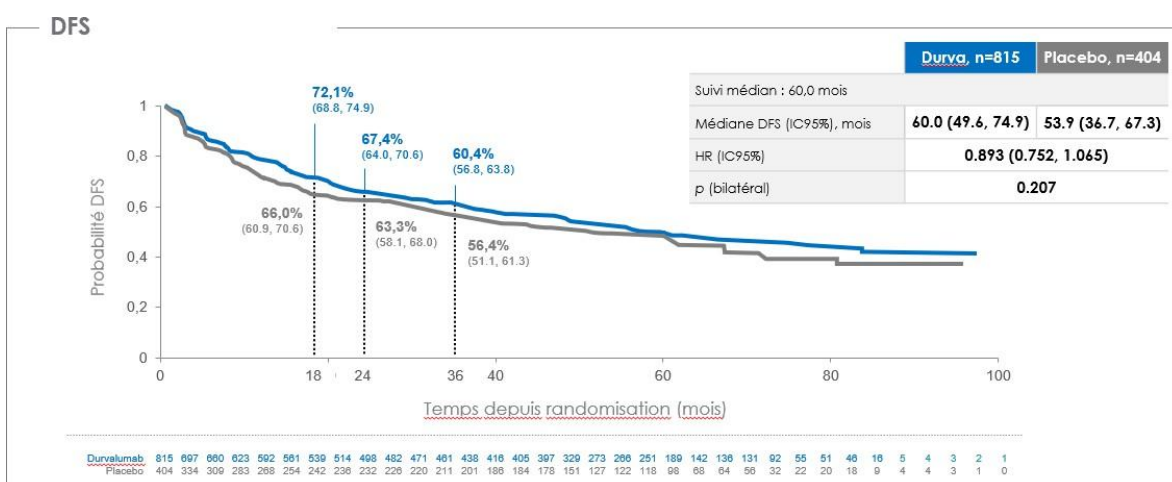


- Chez les patients PD-L1 ≥ 1% sans mutation EGFR ni translocation ALK : les courbes des deux bras : exploratoire et bras contrôle ne se séparent avec un HR = 0,989 ce qui montre qu'il n'y a pas de bénéfice à administrer du durvalumab en adjuvant chez les

patients avec CBNPC opéré et PD-L1 $\geq$ 1% sans mutation EGFR ni translocation ALK (cf courbe ci-dessous).



- Chez les patients tous PD-L1 sans mutation EGFR ni translocation ALK : les courbes des deux bras : exploratoire et bras contrôle ne se séparent avec un HR = 0,893 ce qui montre qu'il n'y a pas de bénéfice à administrer du durvalumab en adjuvant chez les patients avec CBNPC opéré tous PD-L1 sans mutation EGFR ni translocation ALK (cf courbe ci-dessous).



En conclusion, l'étude peut être qualifiée de négative. Bien que le durvalumab ait démontré un bénéfice dans le cadre d'une stratégie péri-opératoire (comme dans l'étude AEGEAN), son administration en adjuvant chez les patients atteints de CBNPC opérable à un stade précoce ne démontre pas de bénéfice significatif. Globalement, les essais évaluant exclusivement des stratégies adjuvantes ont montré peu, voire aucun bénéfice clinique pour les patients, ce qui justifie la position réservée de la communauté médicale à l'égard de ces approches.

En s'appuyant sur ces éléments sus-mentionnés, la discussion de la thèse se focalisera sur la distinction entre les stratégies néoadjuvantes et périopératoires, ainsi que sur l'identification des profils de patients susceptibles d'en tirer profit. Pour enrichir cette analyse, je m'appuierai sur des méta-analyses comparant ces deux stratégies, ainsi que sur une comparaison indirecte entre les études CheckMate 816 et Checkmate 77T, permettant d'éclairer les bénéfices respectifs de chaque approche. Ces points seront également nourris par les échanges et tables rondes d'experts issus des congrès internationaux tels que l'AACR 2024, l'ASCO 2024, et l'ESMO 2024, ainsi que par les discussions nationales avec des experts français, auxquelles j'ai participé.

1. Comparaison des données des études péri-opératoires et néoadjuvante

L'immunothérapie a démontré son efficacité dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules de stade précoce, aussi bien dans les stratégies néoadjuvantes que périopératoires. Cependant, aucun essai clinique n'a, à ce jour, comparé directement ces deux approches pour identifier les profils de patients qui bénéficieraient de chacune des stratégies.

Dans un contexte où les critères de choix entre ces stratégies restent flous, la communauté médicale et scientifique s'interroge sur la différence de bénéfice entre ces options thérapeutiques et les critères de sélection des patients qui bénéficieraient de chacune des options. Pour pallier ce manque de données, des méta-analyses ont été réalisées afin de comparer indirectement les résultats des différents essais cliniques. Bien que ces derniers ne puissent être comparés directement d'un point de vue méthodologique, ces analyses apportent des éléments supplémentaires pour enrichir la discussion et éventuellement aider à guider le choix thérapeutique entre ces deux stratégies.

Nous allons nous intéresser à deux méta-analyse :

1. *Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies* (46)

L'objectif principal de la méta-analyse concernant les stratégies néoadjuvantes et périopératoires était de comparer indirectement leur efficacité en terme d'EFS et d'OS et de déterminer si le statut d'expression de PD-L1, la réponse pathologique complète (pCR) et le stade du cancer influencent le bénéfice de survie sans événement (EFS) et de survie globale (OS) chez les patients recevant un traitement néoadjuvant ou périopératoire. Les auteurs ont

cherché à identifier les facteurs qui pourraient aider à prédire quels patients bénéficieraient le plus de ces traitements et à déterminer si une stratégie de traitement est supérieure à l'autre.

La méta-analyse a inclus huit essais contrôlés randomisés (2 néoadjuvants, 4 périopératoires, 2 adjuvants) portant sur 4 661 patients atteints de CBNPC stade précoce, traités par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI : Immuno-Checkpoint inhibitors) en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine. Les critères d'évaluation primaires incluaient la réponse pathologique complète (pCR), la survie sans événement (EFS) pour les stratégies néoadjuvantes/périopératoires, et la survie sans maladie (DFS) pour les traitements adjuvants. Les critères secondaires comprenaient la réponse pathologique majeure (MPR), la survie globale (OS), la toxicité et les résultats chirurgicaux pour les stratégies néoadjuvantes/périopératoires, ainsi que l'OS et la toxicité pour les traitements adjuvants. Un critère secondaire additionnel visait à comparer l'EFS et l'OS entre les stratégies néoadjuvantes et périopératoires.

Les essais qui ont été inclus dans la méta-analyse sont les suivants (46) :

Neoadjuvant/perioperative trials									
Author, year	Phase	Trial	Median Follow-up at last update (range, if specified)	Stage	Experimental arm	Control arm	Primary endpoint (s)	pCR (%) Exp vs Ctrl arm	EFS HR (95% CI) Exp vs Ctrl arm
Forde, 2022	III	CheckMate 816	41.4 mo	IB-III A*	Neoadj: CT + nivo x3	Neoadj: PCT x3	pCR, EFS	24.0 vs 2.2	0.63 (97.38% CI, 0.43-0.91)
Lei, 2023	II	TD-FOREKNOW	14.1 mo (9.2 – 20.9)	IIIA-IIIB [T3N2M0]* *	Neoadj: CT + cam x3	Neoadj: PCT x3	pCR	32.6 vs 8.9	0.52 (0.21–1.29)
Heymach, 2023	III	AEGEAN	11.7 mo	IIA–IIIB[N2]* *	Preop: CT + durva x4 Postop: durva x12	Preop: PCT + pbo x4 Postop: pbo x12	pCR, EFS	17.2 vs 4.3	0.59 (0.35–1.00)
Lu, 2023	III	NEOTORCH	18.3 mo	II-III A-IIIB* *	Preop: CT + tori x3 Postop: tori x13	Preop: PCT + pbo x3 Postop: pbo x13	EFS, MPR	24.8 vs 1	0.40 (0.277–0.565)
Provencio, 2023	II	NADIM II	26.1 mo (17.4 – 30.9)	IIIA-IIIB* *	Preop: CT + nivo x3 Postop: nivo x6	Neoadj: PCT x3	pCR	37.0 vs 7.0	PFS HR 0.47 (0.25 – 0.88)
Wakelee, 2023	III	Keynote 671	25.2 mo (7.5 – 50.6)	IIA-IIIB[N2]* *	Preop: CT + pembro x4 Postop: pembro x13	Preop: PCT + pbo x4 Postop: pbo x13	EFS, OS	30.2 vs 11.0	0.58 (0.46–0.72)
Adjuvant trials									
Author	Phase	Trial	Median Follow-up at last update (range, if specified)	Stage	Experimental arm	Control arm	Primary endpoint(s)	DFS HR (95% CI) Exp vs Ctrl arm	OS HR (95% CI) Exp vs Ctrl arm
Felip, 2021	III	IMpower010	45.3 mo	IB (T ≥ 4 cm) -IIIA*	Adj: atezo x16 after adjuvant CT	Adj: bsc after adjuvant PCT	DFS	0.81 (0.67–0.99) †	0.99 (0.78–1.28) †
O'Brien, 2022	III	Keynote 091	35.6 mo (27.1 – 45.5)	IB (T ≥ 4 cm) -IIIA*	Adj: pembro x18	Adj: pbo x18	DFS	0.76 (0.63–0.91)	0.87 (0.67–1.15)

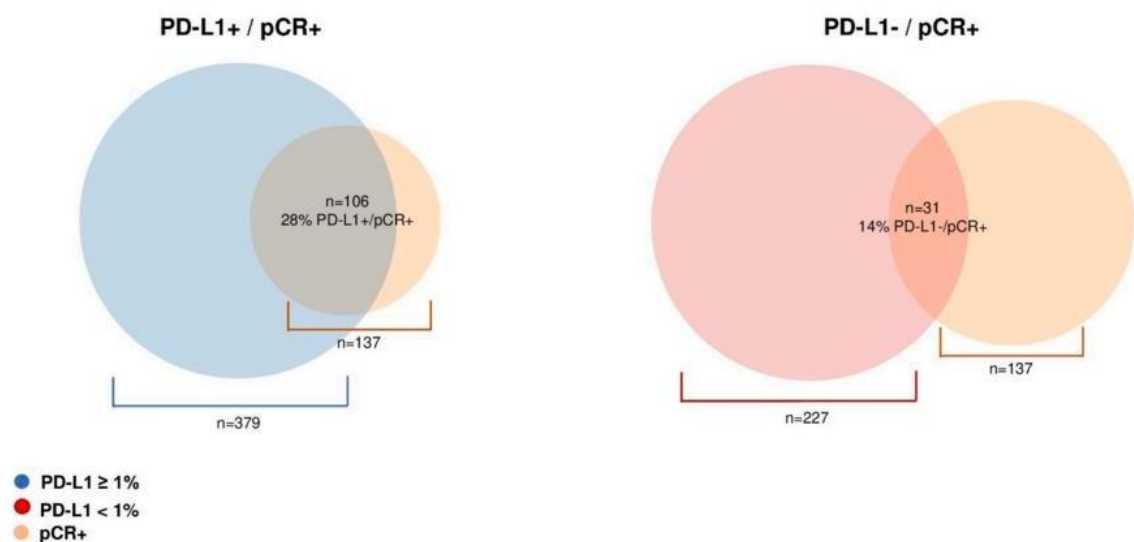
*AJCC 7th ed. * 8th † in the intention to treat population

Abbreviations: Adj: adjuvant. Atezo: atezolizumab. Bsc: best supportive care. Cam: camrelizumab. CI: confidence interval. DFS: disease free survival. Durva: durvalumab. EFS: event free survival. Exp: experimental. Ctrl: control HR: hazard ratio. neoadj: neoadjuvant. Nivo: nivolumab. pbo: placebo. pCR: pathological complete response. mo: months. MPR: major pathological response. OS: overall survival. PCT: platinum-based chemotherapy. Pembro: pembrolizumab. Preop: preoperative. Postop: postoperative. Tori: toripalimab.

Les résultats de l'étude montrent :

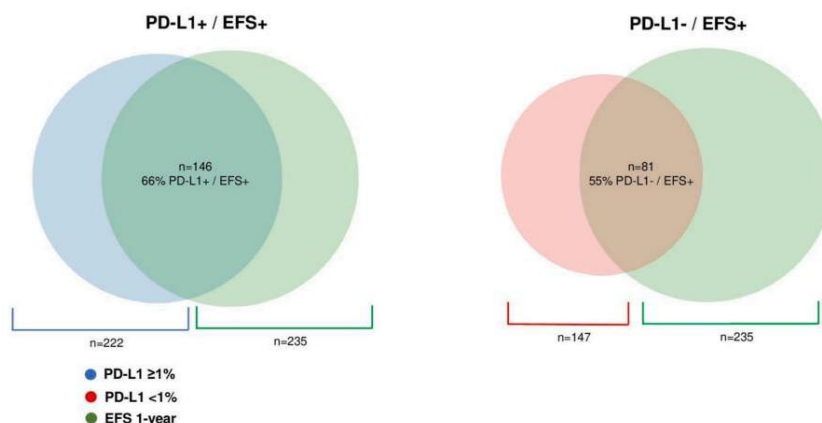
-

- L'association d'immunothérapie à la chimiothérapie en néoadjuvant/périopératoire a permis d'améliorer significativement la PCR, l'EFS, l'OS, la MPR et la résection R0 par apport à la chimiothérapie.
- Aucune différence en fonction du statut PD-L1 n'a été constatée pour la pCR, 14 % des patients ayant des tumeurs PD-L1 négatives obtenant tout de même une réponse pathologique complète ce qui peut nous interroger sur la restriction de l'indication de l'AMM de nivolumab en Europe aux patients PD-L1 positifs dans les stades précoces, cela pourrait empêcher l'obtention d'une pCR et d'un bénéfice de survie à long terme chez jusqu'à 14 % des patients PD-L1 négatifs. Est-ce cela ne serait pas une perte de chance pour les patients PD-L1 négatif ? (46).



For PDL-1 – pCR intersection data were obtained from Checkmate 816, NADIM II, AEGEAN, TD-FOREKNOW

- Il existe une interaction entre le statut PD-L1 et l'EFS à un an, 66% des patients PD-L1 positifs n'avaient pas eu d'évènements à un an contre 55% des patients PD-L1 négatif. Le statut PD-L1 de la tumeur est un bon biomarqueur prédictif de l'EFS en cas d'administration d'ICI + CTP en néoadjuvant/périopératoire.



- Il existe une interaction puissante entre la réponse pathologique complète et l'EFS à un an. 99% des patients en réponse pathologique complète n'ont pas eu d'événements à un an alors que seulement 55% des patients sans réponse pathologique complète n'ont pas eu d'événements à un an.



For pCR – EFS intersection data were obtained from Checkmate 816, Neotorch and Keynote 671.

- La comparaison indirecte n'a montré aucune différence en termes d'EFS et d'OS entre les stratégies, à base d'immunothérapie + chimiothérapie à base de sel de platine (CTP), néoadjuvantes et périopératoires. Ceci montre qu'une année supplémentaire d'immunothérapie en adjuvant devrait être adaptée en fonction du risque individuel de récurrence de la maladie.

En conclusion, cette méta-analyse montre que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) en néoadjuvant ou périopératoire améliorent significativement les résultats chez les patients atteints de CBNPC à un stade précoce. Toutefois, ce bénéfice est modifié par des facteurs tels que le statut PD-L1, la réponse pathologique complète (pCR) et le stade de la maladie.

Les stratégies néoadjuvantes et périopératoires combinant ICI et chimiothérapie à base de platine semblent offrir des résultats de survie similaires, suggérant que les futures études devraient intégrer la pCR ou d'autres biomarqueurs, comme l'ADN tumoral circulant (ADNct), pour faire le choix de la stratégie thérapeutique. Cette analyse présente néanmoins certaines limites, notamment l'utilisation de données issues d'ECR publiés, ce qui réduit la granularité des résultats par rapport à des données individuelles de patients.

2. *Improved event-free survival after complete or major pathologic response in patients with resectable NSCLC treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy regardless of adjuvant treatment: a systematic review and individual patient data meta-analysis*

La chimio-immunothérapie néoadjuvante a transformé le traitement du CBNPC résécable, mais la signification pronostique de la réponse pathologique reste incertaine. Les auteurs ont mené une revue systématique et une méta-analyse des données individuelles des patients (IPD) pour évaluer l'impact de l'obtention d'une réponse pathologique complète (pCR) ou d'une réponse pathologique majeure (MPR) sur l'EFS et déterminer l'influence de l'immunothérapie adjuvante. Cette méta-analyse pourrait renseigner sur le rôle que jouera la réponse pathologique dans le schéma décisionnel d'une immunothérapie périopératoire ou néoadjuvante.

Cette méta-analyse a inclus essais cliniques prospectifs portant sur l'administration néoadjuvante ou périopératoire d'anti-PD-(L)1 en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine chez des patients atteints de CBNPC résécable. Tant les essais à bras unique que les essais contrôlés randomisés (ECR) ont été retenus. En revanche, les séries de cas et les études rétrospectives ont été exclues (47).

L'utilisation des données individuelles des patients (DIP) dans cette méta-analyse a permis une analyse plus robuste fournissant des preuves solides sur l'impact de la réponse pathologique sur la survie sans événement chez les patients atteints de CBNPC résécable traités par chimio-immunothérapie, cette méthodologie permet :

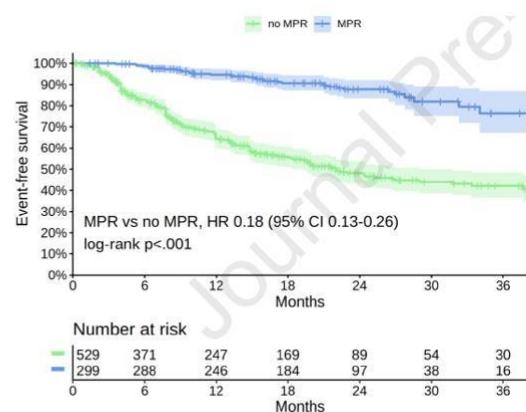
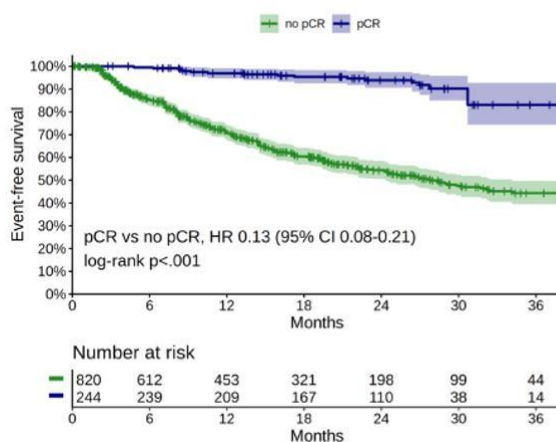
- Une puissance statistique accrue.
- Analyse des sous-groupes plus facile : Elles facilitent l'exploration des différences de traitement parmi les sous-groupes de patients, selon des critères tels que le stade du cancer ou le statut PD-L1.
- Ajustement des facteurs de biais.
- Analyse des effets de la durée du traitement : Les DIP permettent d'étudier les effets du traitement sur la survie au fil du temps, ce qui est difficile à réaliser avec des données agrégées.

La méta-analyse avait pour objectif principal de comparer la survie sans événement (EFS) à partir du début du traitement néoadjuvant chez les patients ayant ou non atteint une réponse pathologique complète (pCR) dans la population en intention de traiter (ITT). L'objectif secondaire portait sur l'EFS à partir du traitement préopératoire chez les patients ayant ou non atteint une réponse pathologique majeure (MPR). De plus, une comparaison directe de l'EFS a

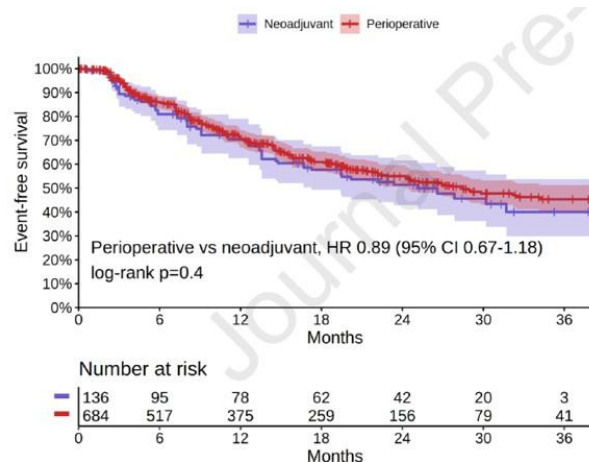
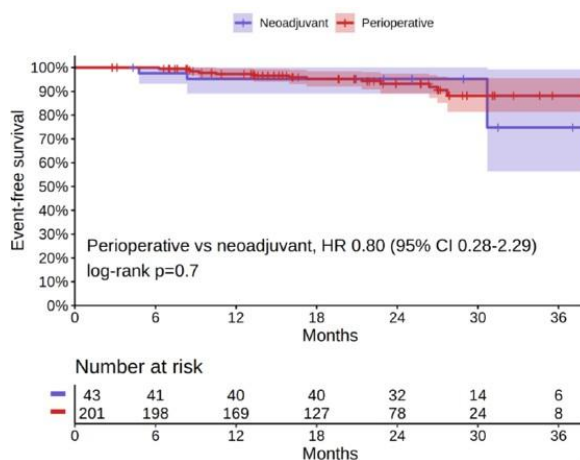
été réalisée entre les patients des essais néoadjuvants et périopératoires, en fonction de l'obtention ou non d'une pCR.

Les résultats que nous avons observé dans cette méta-analyse :

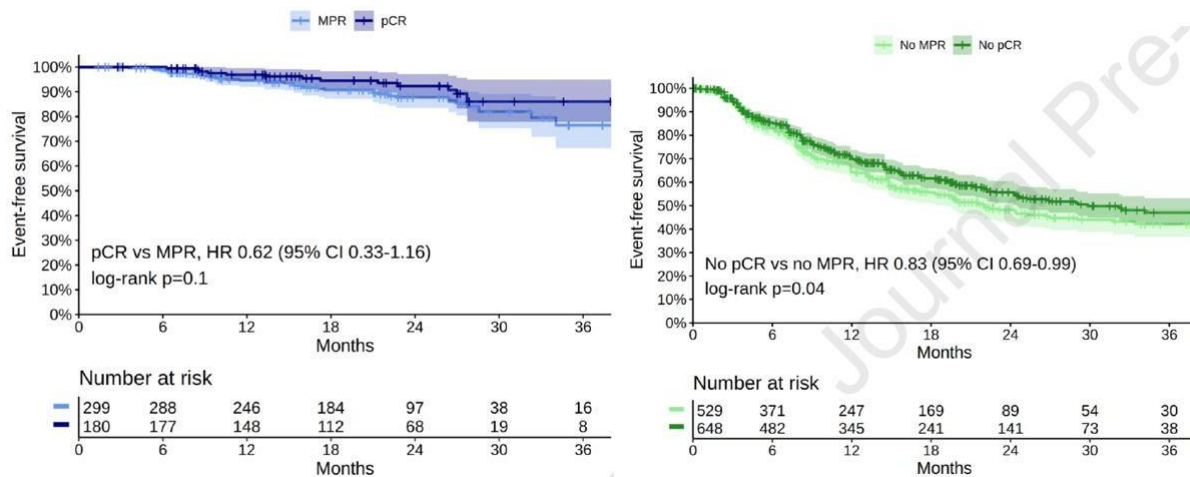
- L'obtention d'une réponse pathologique complète ou d'une réponse pathologique majeure (MPR) a été fortement associée à une amélioration de l'EFS. Les patients atteignant une pCR avaient un taux d'EFS à 24 mois de 94 % et une survie médiane non atteinte, tandis que ceux atteignant une MPR avaient un taux d'EFS à 24 mois de 88 % avec une survie médiane également non atteinte. En revanche, la survie médiane était de 28 mois pour les patients n'ayant pas atteint une pCR, et de 22 mois pour ceux n'ayant pas atteint une MPR.



- L'analyse n'a pas montré de différence significative en termes d'EFS entre les patients ayant reçu une immunothérapie adjuvante après la chimio-immunothérapie néoadjuvante et ceux qui n'en ont pas reçu, que ce soit pour les patients ayant obtenu une pCR ou non.



- Les patients atteignant une MPR ont montré une EFS similaire à celle des patients atteignant une pCR.
- Les patients n'atteignant pas une pCR ont eu une EFS légèrement meilleure que ceux n'atteignant pas une MPR.



Cette méta-analyse alimente les discussions actuelles sur le choix de la stratégie thérapeutique entre l'immunothérapie en néoadjuvant et périopératoire et la possibilité de considérer la réponse pathologique comme un surrogate de survie et critère impliqué dans le choix du traitement.

La stratification pronostique montre que la pCR et la MPR sont des marqueurs fiables pour évaluer le risque de récurrence de la maladie et de bons indicateurs de survie. En cas de pCR, l'absence de bénéfice clair de l'immunothérapie adjuvante suggère la possibilité d'une désescalade thérapeutique, notamment en présence de toxicités ou de comorbidités. À l'inverse, chez les patients n'ayant pas obtenu de pCR, une intensification thérapeutique est justifiée en raison du risque accru de récurrence (47). Il est crucial de réaliser des études pour évaluer l'impact de l'immunothérapie périopératoire et identifier de meilleurs biomarqueurs prédictifs pour personnaliser les traitements.

L'étude présente toutefois des limites méthodologiques. D'une part, l'hétérogénéité dans l'évaluation de la réponse pathologique entre les études souligne la nécessité d'une harmonisation des méthodes pour améliorer la comparabilité des résultats. D'autre part, l'hétérogénéité des études, en termes de stades tumoraux, d'histologies et de schémas thérapeutiques, peut introduire des biais et limiter la généralisation des conclusions. Enfin, la comparaison directe entre les stratégies néoadjuvantes et périopératoires est limitée par cette hétérogénéité et l'absence d'essais randomisés spécifiques (47).

2. Stratégie néoadjuvante vs stratégie périopératoire

1.1 La comparaison indirecte CM77T vs 816

Le nivolumab est la seule immunothérapie ayant un essai randomisé de phase 3 évaluant son efficacité dans une stratégie néoadjuvante (CheckMate 816) et un essai randomisé de phase 3 évaluant son efficacité dans une stratégie périopératoire (CheckMate 77T). Les deux études sont positives et ont atteint leur objectif principal.

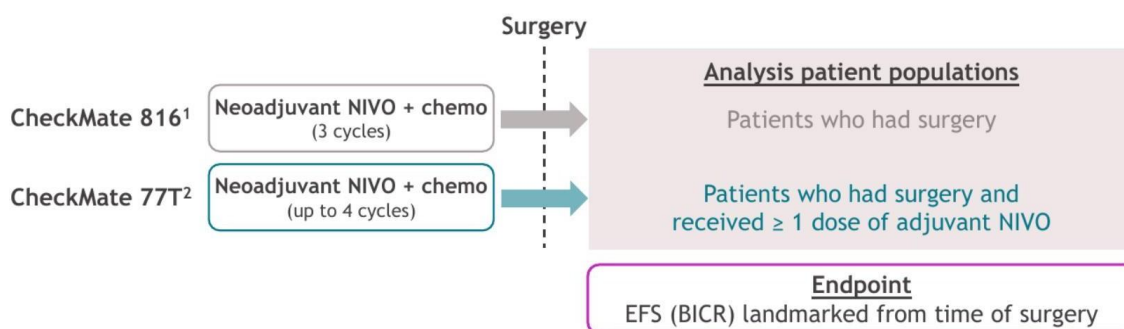
Dans l'optique d'identifier les profils de patients qui tireraient le meilleur bénéfice de l'immunothérapie néoadjuvante ou périopératoire, une comparaison indirecte des deux essais de nivolumab pourrait fournir des informations utiles sur les critères de sélection et guider les choix thérapeutiques.

Nous avons effectué cette comparaison indirecte entre les deux essais en nous basant sur une méthodologie d'ajustement par score de propension pour équilibrer les caractéristiques et les biais.

Pour rappel, le nivolumab en association avec la chimiothérapie en néoadjuvant, chez les stades IB à IIIA selon la 7^e édition de la classification TNM, a démontré un bénéfice en survie sans événement avec un HR de 0,63. Le nivolumab en stratégie périopératoire (nivolumab+CT en néoadjuvant suivi d'une chirurgie puis de nivolumab en monothérapie en adjuvant) a démontré un bénéfice en survie sans événements chez les patients IIA-IIIIB, selon la 8^e édition de la classification TNM, avec un HR de 0,58.

1.1.1 Méthodologie

Pour faire cette analyse, nous avons sélectionné tous les patients de la Checkmate 816 qui ont eu une chirurgie et tous les patients de la Checkmate 77T qui ont eu une chirurgie et ont reçu au moins une dose de nivolumab en adjuvant. L'objectif principal de l'étude étant d'évaluer la survie sans événements depuis la chirurgie (landmark EFS).



En l'absence d'un essai randomisé qui met en face à face les deux stratégies néoadjuvante et périopératoire, il est nécessaire mettre en place une approche statistique permettant de comparer les populations tout en tenant compte des différences intrinsèques entre les études. Le score de propension a donc été utilisé comme une méthode adaptée pour reproduire les conditions d'un essai randomisé en ajustant les caractéristiques cliniques pertinentes entre les deux groupes. Cela est crucial pour obtenir une estimation plus fiable de l'efficacité de nivolumab en périopératoire par rapport à son utilisation néoadjuvante, malgré l'absence d'une comparaison directe entre les deux approches.

Le score de propension est une technique statistique utilisée pour ajuster les différences baselines entre les groupes de patients dans des études comparatives, en particulier lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une randomisation directe. Elle est plus couramment utilisée dans les études de vraie vie.

Dans le contexte de la comparaison entre CheckMate 816 et CheckMate 77T, les analyses exploratoires basées sur le score de propension ont été menées, en utilisant les méthodes ATT (Average Treatment Effect for the Treated) et ATE (Average Treatment Effect), pour ajuster les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients inclus dans les deux essais. Ce procédé permet ainsi de réduire l'effet des facteurs confondants susceptibles d'influencer les résultats, tels que le sexe, le stade clinique de la maladie, l'histologie de la tumeur, le taux d'expression de PD-L1, l'âge, le statut de performance ECOG et les antécédents tabagiques. Cependant, les analyses de sous-groupes n'ont pas été pondérées en raison de la petite taille de l'échantillon.

La durée médiane de suivi dans l'étude Checkmate 816 était de 29,5 mois et de 33,3 mois dans la Checkmate 77T.

1.1.1 Population

Les caractéristiques de base des patients étaient globalement équilibrées après ajustement via le score de propension (ATT et ATE), ce qui permet de comparer indirectement les résultats des deux stratégies thérapeutiques.

Les caractéristiques de base montrent que 48 % des patients du groupe périopératoire avaient moins de 65 ans, contre 52 % dans le groupe néoadjuvant. Les hommes représentaient 73 % du groupe périopératoire et 69 % du groupe néoadjuvant. La proportion de patients asiatiques était de 27 % dans le groupe périopératoire, contre 50 % dans le groupe néoadjuvant. Un ECOG PS

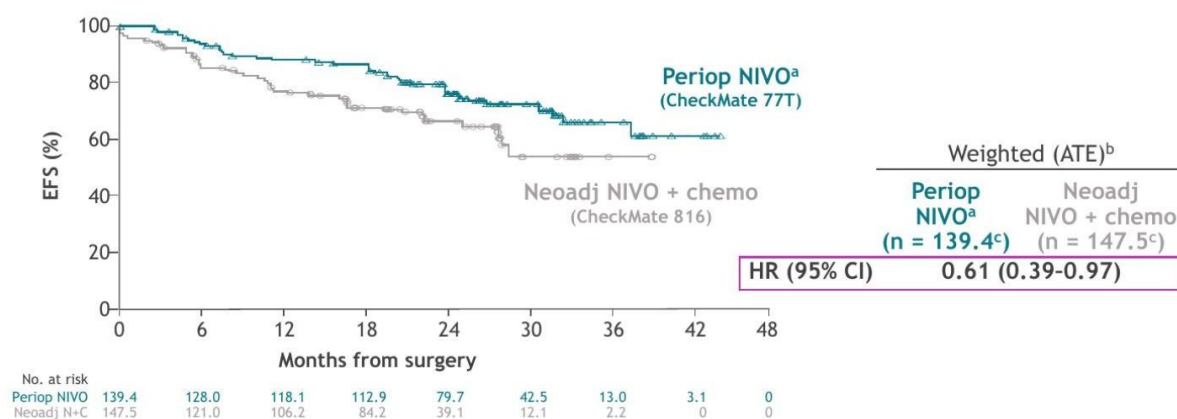
≥ 1 était observé chez 33 % des patients périopératoires et 25 % des patients néoadjuvants. Concernant les stades de la maladie, 35 % des patients périopératoires étaient en stade IB-II, contre 37 % des néoadjuvants, et 40 % étaient en stade III N2, contre 47 % respectivement. Le carcinome épidermoïde était majoritaire dans les deux essais. Enfin, la majorité des patients étaient fumeurs ou ancien-fumeurs dans les deux essais (94 % en CM77T contre 90 % CM816), et l'expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 % concernait 58 % et 50 % des patients respectivement.

Variable	Périopératoire NIVO (n=139)	Néoadjuvant NIVO+chemo (n=147)
Âge < 65 ans	48	52
Homme	73	69
Origine asiatique	27	50
ECOG PS ≥ 1	33	25
Stade IB-II	35	37
Stade III non-N2	24	16
Stade III N2	40	47
Stade III NSCLC	50	47
CBNPC épidermoïde	50	46
Fumeur actuel/ancien	94	90
PD-L1 ≥ 1 %	58	50

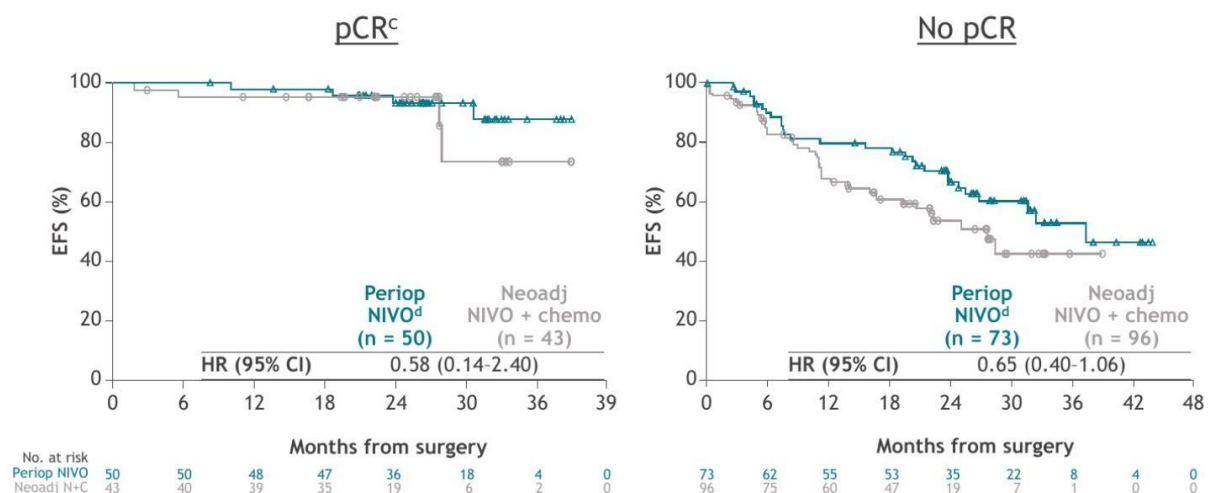
1.1.2 Résultats

Les résultats de cette analyse ont été communiqués en session présidentielle au congrès de l'ELCC en 2024.

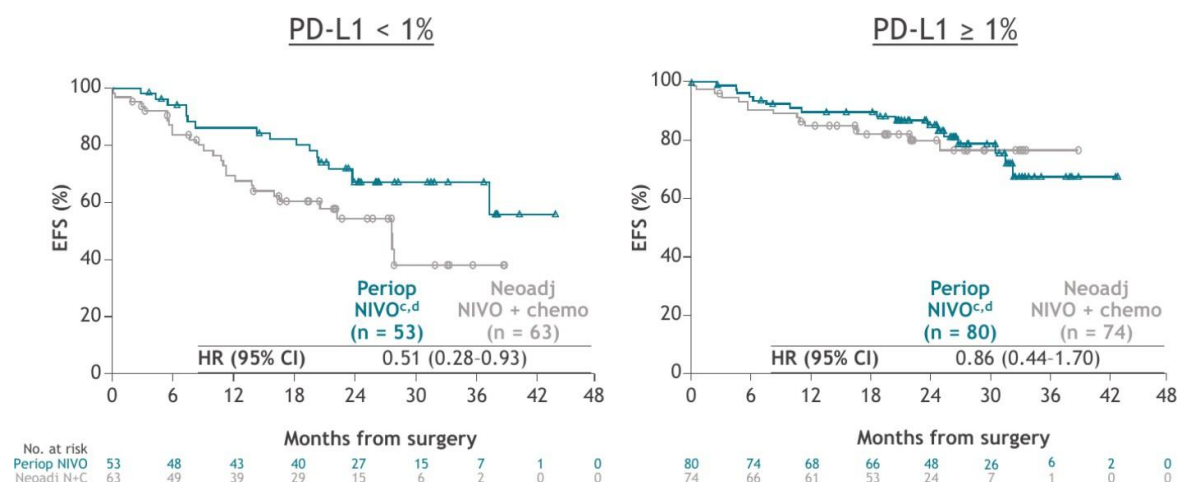
- Les analyses de la landmark EFS à partir de la chirurgie montrent un bénéfice pour la stratégie périopératoire. Après pondération selon l'analyse ATE, HR (hazard ratio) pour l'EFS est de 0,61 (IC 95 % : 0,39-0,97), ce qui signifie une réduction du risque de survenue d'événements de 39 % dans le groupe périopératoire par rapport au groupe néoadjuvant. Cela suggère un bénéfice de la stratégie périopératoire par rapport à la stratégie néoadjuvante (cf courbe ci-dessous).



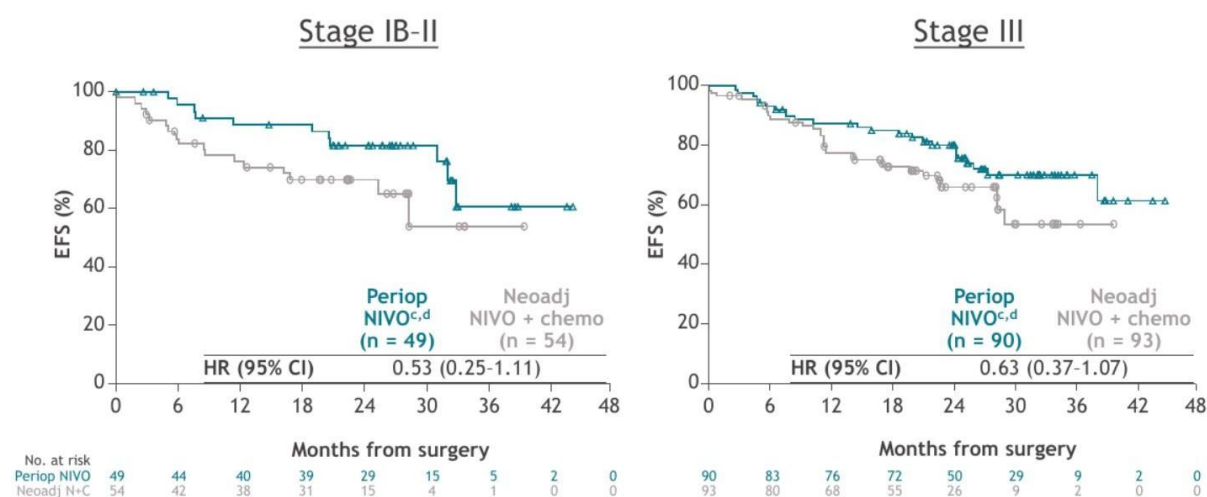
- L'analyse de la survie sans événements selon la réponse pathologique complète (pCR) montre un bénéfice clinique et une amélioration de l'EFS dans les deux stratégies quel que soit le statut de la réponse pathologique complète. Cependant dans le sous-groupe pCR les deux courbes ne se séparent qu'à partir de 24 mois pour montrer une amélioration de l'EFS dans le groupe traité par immunothérapie en périopératoire. Le HR est de 0,58. Dans le sous-groupe sans pCR, les deux courbes se séparent relativement tôt avec une amélioration de l'EFS dans le groupe périopératoire et un HR de 0,65 (cf courbe ci-dessous).



- L'analyse de la survie sans événements selon le statut PD-L1 montre une amélioration de l'EFS chez les PD-L1 positifs et négatifs. En comparant entre les stratégies néoadjuvantes et périopératoire, chez les patients PD-L1 positif, l'amélioration de l'EFS dans le groupe périopératoire comparé au néoadjuvant n'est pas significative avec un HR de 0,86. Dans le sous-groupe PD-L1 négatif, l'amélioration de l'EFS dans le groupe périopératoire est plus nette avec un HR de 0,51 (cf courbe ci-dessous).



- L'analyse de la survie sans événement selon le stade de la maladie un bénéfice similaire entre les deux stratégies ; néoadjuvante et périopératoire. Ce qui peut exclure le stade clinique de la maladie comme indicateur de choix de stratégie néoadjuvante ou périopératoire (Cf courbe ci-dessous).



1.1.3 Conclusion

En conclusion, les résultats de cette analyse montrent une réduction d'environ 40 % du risque de récurrence ou de décès après la chirurgie chez les patients ayant reçu au moins une dose de nivolumab en adjuvant, après un traitement néoadjuvant associant nivolumab et chimiothérapie, comparé à ceux qui n'ont pas reçu de nivolumab en adjuvant.

Cet avantage a été observé indépendamment du stade initial de la maladie, avec un bénéfice plus important chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 était inférieure à 1 %. De plus, le nivolumab en stratégie périopératoire a démontré une amélioration de la survie sans événement (EFS) par rapport au nivolumab néoadjuvant + chimiothérapie chez les patients sans réponse pathologique complète (pCR). Le profil de sécurité du nivolumab en stratégie périopératoire s'est révélé globalement gérable, renforçant ainsi son potentiel comme option de traitement pour les patients éligibles atteints d'un CBNPC résécable.

Ces résultats aident à donner davantage de données et d'information sur le bénéfice potentiel de nivolumab en traitement périopératoire pour les patients éligibles mais il faudra un essai randomisé qui puisse mettre face à face ces deux stratégies car la méthode de score de propension présente quelques limites :

- Biais résiduels : le score ne peut pas prendre en compte des facteurs non mesurés ou des confondants inconnus.

- Taille d'échantillon : les sous-groupes de patients ayant une petite taille n'ont pas pu être pondérés, ce qui peut limiter la généralisation des résultats dans certains cas.

3. Les indicateurs de pronostic : pCR et ctDNA

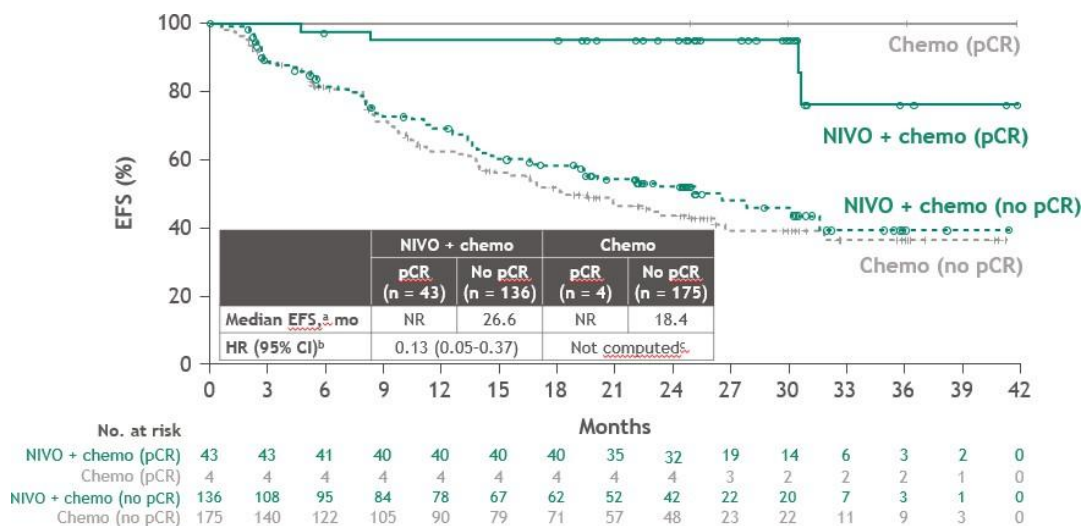
Dans ce contexte de diversité des options thérapeutiques, que ce soit l'immunothérapie en stratégie néoadjuvante ou périopératoire pour les stades résécables, il est essentiel de déterminer des indicateurs pronostiques. Ces "surrogates" de survie peuvent anticiper le pronostic à long terme et orienter les décisions thérapeutiques. Parmi les critères largement débattus lors des congrès nationaux et internationaux figurent la réponse pathologique complète (pCR) et l'ADN tumoral circulant (ctDNA)

1.1 La réponse pathologique complète

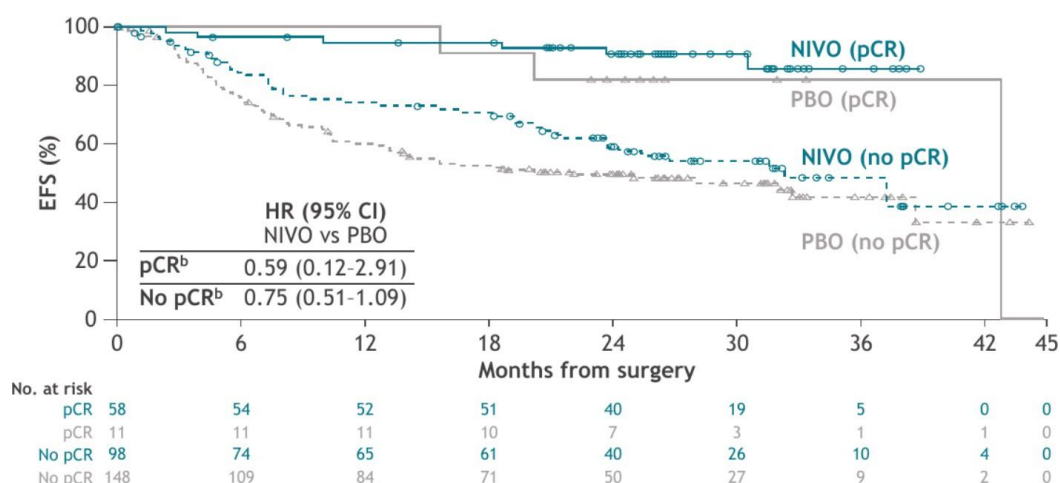
La réponse pathologique complète se définit par l'absence de cellules tumorales viables dans la tumeur réséquée et en 2021, les recommandations ESMO l'ont classé comme indicateur de pronostic dans le cadre de traitement par immunothérapie dans les CBNPC.

Des essais néoadjuvant (Checkmate 816) et périopératoire (Checkmate 77T, Aegean, Keynote 671...), nous constatons que la survie sans événements est améliorée chez les patients avec une réponse pathologique complète, le risque de progression et de récidive est plus faible chez les patients avec une réponse pathologique complète.

- Dans les données communiquées de la Checkmate 816, nous observons une meilleure FES chez les patients avec Pcr.



- Dans les données communiquées par la Checkmate 77T, l'EFS après chirurgie est améliorée chez les patients avec Pcr. Cette donnée est retrouvée dans les autres essais périopératoires (Aegean, Keynote671...)



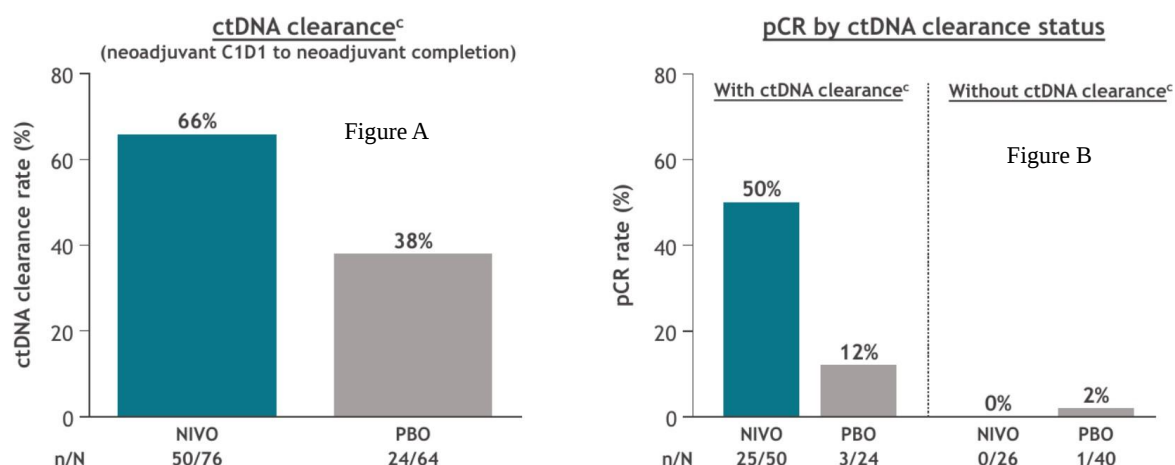
De nombreuses discussions actuelles portent sur la possibilité d'utiliser la réponse pathologique complète (pCR) pour identifier les patients chez qui l'ajout d'une immunothérapie en adjuvant serait bénéfique. La question est de savoir si la pCR peut devenir un critère de choix pour orienter les traitements post-chirurgicaux. Si cela est envisagé, le parcours de soins actuel serait-il capable de supporter cette charge, sachant que l'évaluation de la pCR est à la fois chronophage et exigeante en ressources humaines ? De plus, comment structurer cet algorithme de prise de décision : une pCR indiquerait-elle une bonne réponse au traitement, justifiant la poursuite de l'immunothérapie adjuvante pour prévenir les récides ? Ou, à l'inverse, l'absence de pCR signifierait-elle une moins bonne réponse et nécessiterait alors un ajout d'immunothérapie en adjuvant, tandis que les patients avec pCR n'en auraient pas besoin ?

1.2 L'ADN tumoral circulant

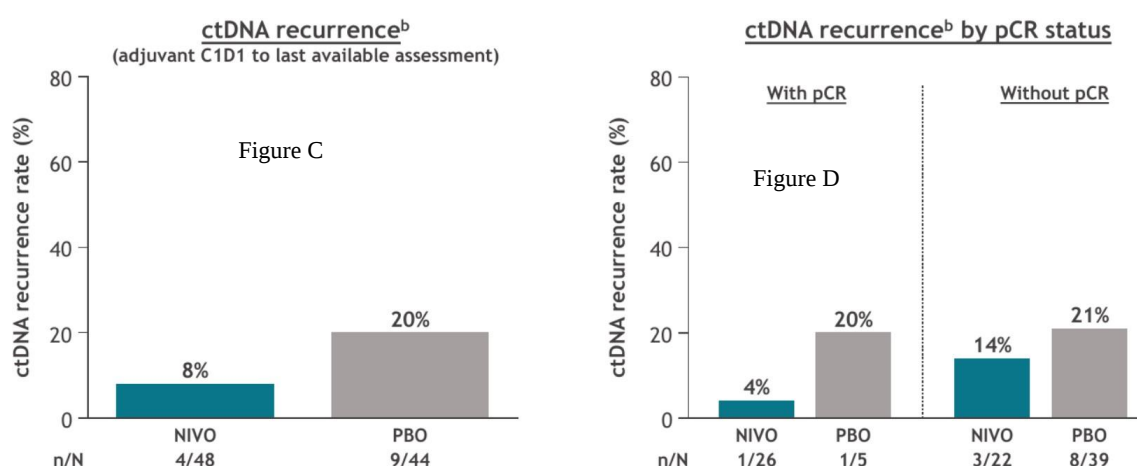
L'ADN tumoral circulant (ctDNA) correspond à des fragments d'ADN libérés par les cellules tumorales dans la circulation sanguine, détectables grâce à une simple prise de sang, connue sous le nom de "biopsie liquide". La question actuelle est de savoir si le ctDNA pourrait servir de marqueur prédictif du pronostic et de la réponse au traitement pour aider dans l'orientation du choix thérapeutique.

Sur cette partie, nous discuterons les données de la Checkmate 77T communiquées à l'ESMO 2024 (des données similaires avec les mêmes conclusions ont été communiquées sur l'étude Aegean et Keynote 671). Nous nous intéresserons à la clairance de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) et son interprétation dans la Checkmate 77T

- D'après les données ci-dessous (Figure A) 66% des patients traités par nivolumab en néoadjuvant ont une clairance du ctDNA contre 38% des patients traités par chimiothérapie.
- Parmi les patients présentant une clairance du ctDNA, 50% des patients ont une réponse pathologique complète et tous les patients sans clairance ctDNA avaient une maladie résiduelle. Ceci pourrait indiquer qu'une clairance ctDNA est un bon indicateur pour une réponse pathologique complète (Figure B)

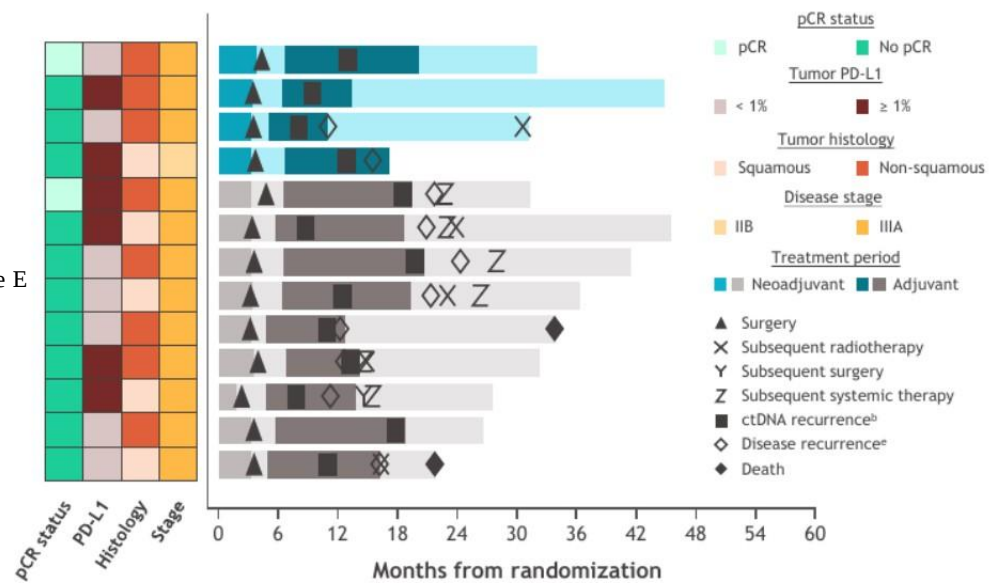


- L'analyse de la récurrence moléculaire (récurrence du ctDNA) montre que 8% des patients traités par nivolumab ont eu une récurrence contre 20% des patients traités par chimiothérapie (Figure C). Parmi les récurrences moléculaires, un patient avait une réponse pathologique complète dans chacun des bras de l'essai et 3 patients n'avaient pas de réponse pathologique complète dans le bras nivolumab contre 8 patients dans le bras chimiothérapie (Figure D).



- Parmi les patients avec récurrence moléculaire, la majorité des patients avaient les mêmes caractéristiques que les profils de patients à haut risque de récurrence (stade IIIA, PD-L1 négatif, absence de réponse pathologique complète) (Figure E)

Figure E



VI. Discussion

L'arrivée de l'immunothérapie a transformé la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable et opérable. Des études récentes telles que CheckMate 816, KEYNOTE-671 et AEGEAN ont démontré l'efficacité de l'immunothérapie, notamment en améliorant la réponse pathologique complète (pCR), la survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) dans les stades résécables.

En France, depuis le 7 septembre 2023, l'immunothérapie en traitement néoadjuvant pour les stades résécables II-IIIa (selon la 7e édition de la classification TNM) est accessible grâce à l'accès précoce post-AMM pour le nivolumab.

L'arrivée de l'immunothérapie était attendue par les cliniciens et les patients, mais elle a bouleversé le parcours de soins, nécessitant une adaptation rapide aux nouvelles exigences de cette stratégie. En particulier, les tests pour PD-L1, EGFR et ALK doivent être réalisés rapidement afin d'obtenir les résultats avant la décision thérapeutique lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cela est crucial pour éviter tout retard qui pourrait rendre les patients inéligibles à l'immunothérapie néoadjuvante. Il est également essentiel que les dossiers des patients soient discutés en RCP avant toute décision, car certains patients sont encore dirigés directement vers des chirurgiens sans une évaluation complète en RCP. Par ailleurs, l'accès aux blocs opératoires peut représenter un défi dans certains centres, obligeant parfois à renoncer à l'immunothérapie, faute de créneaux opératoires disponibles, dans le délai des 6 semaines suivant la fin du traitement, même si le patient est éligible. Ceci est une perte de chance pour le patient.

L'intégration de l'immunothérapie dans le traitement des CBNPC résécables nécessite un consensus entre les chirurgiens et les cliniciens. Au départ, certains chirurgiens étaient réticents à l'idée d'utiliser l'immunothérapie, craignant qu'elle complique ou rende la chirurgie impossible. Cependant, cette perception a évolué avec le temps, et de plus en plus de chirurgiens soutiennent l'utilisation de l'immunothérapie en néoadjuvant pour les tumeurs résécables. De plus, les résultats des études indiquent que l'immunothérapie n'a pas d'impact négatif sur les résultats chirurgicaux. Par exemple, dans l'étude AEGEAN, 94,7 % des patients du groupe ayant reçu du durvalumab ont bénéficié d'une résection R0, contre 91,3 % dans le groupe sous chimiothérapie.

Bien que l'immunothérapie soit désormais bien établie en tant que traitement néoadjuvant qui est devenu le traitement standard des stades résécables, l'émergence de stratégies

périopératoires soulève de nombreuses questions sur les profils de patients pour chaque approche. Nous avons observé la comparaison indirecte entre CheckMate 816 et CheckMate 77T, qui présente des données limitées en termes d'interprétation, car il ne s'agit pas d'une comparaison directe au sein d'un essai randomisé. La méthode statistique du score de propension a ses limites lorsqu'il s'agit de comparer indirectement deux essais cliniques. De plus, la sélection des patients n'est pas pertinente, car dans CheckMate 816, nous incluons tous les patients ayant pu bénéficier d'une chirurgie, tandis que dans CheckMate 77T, seuls les patients ayant reçu au moins une dose d'immunothérapie en adjuvant sont sélectionnés, ce qui implique qu'ils sont généralement en meilleur état général. Ainsi, les patients de CheckMate 816 présentent une diversité de profils, allant de ceux en bon état général à ceux en moins bon état, contrairement aux patients de CheckMate 77T, qui ont été plus strictement sélectionnés. De surcroît, certaines études adjuvantes ont donné des résultats négatifs, soulignant que le bénéfice de l'immunothérapie dans les stades résécables provient principalement de la phase néoadjuvante plutôt que de la phase adjuvante. En fin de compte, pour déterminer comment choisir entre ces deux stratégies, il est essentiel de mener une étude spécifique à cette évaluation.

Les discussions actuelles sur le choix entre l'immunothérapie néoadjuvante et l'immunothérapie périopératoire se concentrent sur la notion de réponse pathologique complète (pCR). Cependant, nous ne savons pas encore comment interpréter cette réponse : une pCR indiquerait-elle une efficacité suffisante de l'immunothérapie en néoadjuvant, rendant ainsi superflu le traitement adjuvant, ou, au contraire, devrait-on l'administrer en adjuvant pour maintenir les bénéfices à long terme en cas de réponse positive ? De plus, si nous validons la pCR comme critère de choix entre ces deux stratégies, cela représenterait une charge considérable pour le parcours de soins. L'évaluation de la réponse pathologique est chronophage et exigeante en ressources humaines et matérielles, nécessitant une quantité importante de tissu tumoral réséqué à analyser sur plusieurs lames pour confirmer les résultats.

L'immunothérapie est désormais intégrée dans la prise en charge des stades résécables, mais qu'en est-il des stades borderline ? Ces stades avec une limite de résécabilité pourraient-ils bénéficier d'un traitement néoadjuvant par immunothérapie pour améliorer la survie à long terme et potentiellement rendre des tumeurs non résécables, résécables pour permettre une chirurgie ? Ce sont toutes des questions d'actualité.

Des données de l'étude CheckMate 77T, présentées lors de l'ASCO 2024, concernant les stades III avec des N2 monosite ou multisite, indiquent qu'il existe un bénéfice à administrer de l'immunothérapie pour ces N2, avec une amélioration de l'événement de survie sans progression

(EFS) et un HR de 0,46 pour les stades N2. De plus, 57 % des patients ont présenté un downstaging de N2 à N0 post-chirurgie. Toutefois, il sera nécessaire de réaliser des analyses sur un groupe plus large pour valider ces résultats.

Par ailleurs, les recommandations de la société des chirurgiens thoraciques préconisent de ne réserver l'immunothérapie qu'aux tumeurs initialement résécables, c'est-à-dire celles qualifiées de résécables dès le début des discussions en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ils déconseillent d'administrer l'immunothérapie aux tumeurs de grande taille non résécables dans le but de les downstager et de les rendre résécables, car cela pourrait constituer une perte de chance pour les patients. Dans ce contexte de tumeurs non résécables, le schéma de l'étude PACIFIC est recommandé comme traitement. L'essai Bridge qui évalue l'immunothérapie en néoadjuvant chez les stades IIIB-IIIC, considérés des tumeurs non résécables, est en cours. Il faudra voir ses résultats qui pourront fournir davantage d'information quant à la possibilité de traiter ces tumeurs limite résécable par immunothérapie.

VII. Conclusion

L'immunothérapie est désormais reconnue comme un traitement standard pour les patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) aux stades II-IIIa en France. L'approbation du nivolumab en traitement néoadjuvant représente une avancée majeure dans la prise en charge de ces patients, offrant des résultats prometteurs en termes de réponse pathologique complète (pCR) et de survie globale.

Cependant, l'émergence de stratégies périopératoires soulève des questions cruciales quant à leur intégration efficace dans le parcours de soins. Les études comparatives analysées dans cette thèse, bien qu'informatives, ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur l'optimisation du traitement entre les approches néoadjuvantes et périopératoires. Il est donc essentiel de mener des recherches supplémentaires pour déterminer le meilleur schéma thérapeutique en fonction des profils des patients et des caractéristiques des tumeurs.

La HAS a refusé les demandes d'accès précoce pré-AMM des trois études majeures Keynotes 671 (KN671), Checkmate 77T et Aegean. L'un des motifs de refus de ces demandes d'AP était de dire que le besoin médical était partiellement couvert par l'accès précoce de nivolumab en néoadjuvant.

À l'avenir, il sera fondamental de poursuivre les investigations cliniques afin de clarifier les avantages respectifs des différentes stratégies. L'objectif ultime doit rester l'amélioration des résultats pour les patients atteints de CBNPC, en maximisant l'efficacité de la chirurgie, qui est le traitement standard et le seul traitement curatif, tout en minimisant les risques associés.

Les avancées futures pourraient ainsi contribuer à façonner un modèle de traitement plus personnalisé et adapté à chaque situation clinique et pourraient éventuellement permettre de proposer des traitements pour rendre des tumeurs non résécables en tumeurs résécables.

FIN

VIII. Bibliographie

1. Panorama_des_cancers_2023.pdf.pdf.
2. Brochure_Panorama-2024_planches.pdf.
3. Institut Curie [Internet]. [cité 5 oct 2024]. Traitements du cancer du poumon. Disponible sur: <https://curie.fr/traitements-du-cancer-du-poumon>
4. RECOSYNTPNP10.pdf.
5. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
6. Panorama des cancers en France - édition 2024 - Ref : PANOKFR2024 [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2024>
7. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990-2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer*. 24 juin 2021;21(1):726.
8. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:685-705.
9. N Kontomanolis E, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Kalagasidou S, Pagkalos A, et al. Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2021;26(5):1723-34.
10. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse☆. *C R Biol*. 1 févr 2008;331(2):114-25.
11. Lemaire J, Larrue R, Perrais M, Cauffiez C, Pottier N. Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2020;107:1148-60.
12. Ke de V, Ja J. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell [Internet]*. 13 mars 2023 [cité 13 oct 2024];41(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36917948/>
13. Classification du cancer : TNM, grade, stade du cancer | FQC [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://cancerquebec.ca/information-sur-le-cancer/le-cancer/classification-cancer/>
14. Murray JF. The structure and function of the lung. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. avr 2010;14(4):391-6.
15. Respiratory Physiology. The Essentials 7th edition - John-B West [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/respiratory-physiology-9780781751520.html>
16. Stading R, Gastelum G, Chu C, Jiang W, Moorthy B. Molecular mechanisms of pulmonary carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): Implications for human lung cancer. *Semin Cancer Biol*. nov 2021;76:3-16.

17. J Saller J, Boyle TA. Molecular Pathology of Lung Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 mars 2022;12(3):a037812.
18. Lung Cancer Risk Factors | Smoking & Lung Cancer [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
19. Lung cancer [Internet]. [cité 13 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
20. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. Crit Rev Oncol Hematol. déc 2013;88(3):494-503.
21. Niemira M, Collin F, Szalkowska A, Bielska A, Chwialkowska K, Reszec J, et al. Molecular Signature of Subtypes of Non-Small-Cell Lung Cancer by Large-Scale Transcriptional Profiling: Identification of Key Modules and Genes by Weighted Gene Co-Expression Network Analysis (WGCNA). Cancers. janv 2020;12(1):37.
22. Texte intégral sur le référentiel – AURA [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/>
23. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. Curr Opin Pharmacol. 1 oct 2012;12(5):615-22.
24. Vi M, E C, J C, Jp C. [Production of monoclonal antibodies]. Rev Med Liege [Internet]. juin 2009 [cité 14 oct 2024];64(5-6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19642453/>
25. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. médecine/sciences. 1 déc 2019;35(12):1153-9.
26. Bernard N. Origin of immune checkpoint inhibitors. Nat Res [Internet]. 6 déc 2022 [cité 15 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d42859-022-00046-1>
27. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol. févr 2016;39(1):98-106.
28. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. Am J Cancer Res. 1 mars 2020;10(3):727-42.
29. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. Front Oncol. 28 mars 2018;8:86.
30. Team O. Role of Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Cancer. 6 août 2015 [cité 19 oct 2024];1. Disponible sur: <https://www.onclive.com/view/role-of-anti-pd-1-pd-l1-immunotherapy-in-cancer>
31. Rouanne M, Roumiguié M, Houédé N, Masson-Lecomte A, Colin P, Pignot G, et al. Development of immunotherapy in bladder cancer: present and future on targeting PD(L)1 and CTLA-4 pathways. World J Urol. 1 nov 2018;36(11):1727-40.

32. Joyon N, Penault-Llorca F, Lacroix-Triki M. Classification et signatures moléculaires des cancers du sein en 2017. *Oncologie*. 1 avr 2017;19(3):64-70.
33. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 juill 2024;19(7):1007-27.
34. 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.
35. Kim SS, Cooke DT, Kidane B, Tapias LF, Lazar JF, Awori Hayanga JW, et al. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus on the Multidisciplinary Management and Resectability of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 17 oct 2024 [cité 20 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497524008610>
36. Association AL. Lung Procedures, Tests & Treatments [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-procedures-and-tests>
37. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) - Examens [Internet]. [cité 20 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Examens/IRM-et-cancer>
38. Lang-Lazdunski L. Surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. sept 2013;22(129):382.
39. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 oct 2024]. OPDIVO (nivolumab) - Cancer Bronchique (CBNPC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460521/fr/opdivo-nivolumab-cancer-bronchique-cbnpc
40. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 26 mai 2022 [cité 21 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202170>
41. Bristol-Myers Squibb. Randomized, OpenLabel, Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 oct [cité 21 oct 2024]. Report No.: NCT02998528. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02998528>
42. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 août 2023;389(6):491-503.
43. Spicer JD, Gao S, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 1 oct 2023;34:S1297-8.

44. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 24 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2311926>
45. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 1 nov 2023;389(18):1672-84.
46. Nuccio A, Viscardi G, Salomone F, Servetto A, Venanzi FM, Riva ST, et al. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. *Eur J Cancer*. 1 déc 2023;195:113404.
47. Marinelli D, Nuccio A, Di Federico A, Ambrosi F, Bertoglio P, Faccioli E, et al. Improved event-free survival after complete or major pathologic response in patients with resectable NSCLC treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy regardless of adjuvant treatment: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Thorac Oncol* [Internet]. 9 oct 2024 [cité 23 oct 2024]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086424023748>

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les résultats de l'étude CheckMate 816 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par une chimiothérapie à base de sel de platine seule (comparateur cliniquement pertinent) au regard de l'apport prévisible de OPDIVO (nivolumab) en matière d'efficacité dans cette situation.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Dans le périmètre restreint des patients dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue, ce médicament est susceptible d'être innovant car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance, en considérant les résultats issus de l'étude de phase III CheckMate-816 ;
- sur la base des données cliniques disponibles, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;

IX. Annexes

Avis de CT de l'accès précoce post-AMM pour nivolumab dans les stades résécables du CBNPC

Fiche de suivi de l'accès précoce post-AMM pour nivolumab dans les stades résécables du CBNPC : Critères d'éligibilité et de non-éligibilité

Engagement du prescripteur

Critères d'éligibilité

Pour être éligible à l'accès précoce, le patient doit remplir l'ensemble des critères suivants :

- Patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence*
- dont l'expression tumorale de PD-L1 est $\geq 1\%$.
- II ou IIIa (classification AJCC/UICC 7ème édition)*

** Les critères de sélection suivants définissent les patients à haut risque de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et qui représentent une population de patients atteints d'une maladie de Stade II à IIIA, selon les critères de stadification de la 7^e édition de l'AJCC/UICC :*

- *tout patient présentant une taille de tumeur ≥ 5 cm ;*
- *tout patient atteint d'une maladie de stade N1 ou N2 (indépendamment de la taille de la tumeur primitive) ;*
- *les patients présentant de multiples nodules tumoraux dans le même lobe ou dans d'autres lobes ipsilatéraux ;*
- *les patients atteints de tumeurs envahissant les structures thoraciques (envahissant directement la plèvre viscérale, la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou de tumeurs affectant la bronche souche ; ou de tumeurs associées à une atelectasie ou une pneumopathie inflammatoire obstructive qui se propage à la région hilare ou affecte l'intégralité du poumon.*

Critères de non-éligibilité

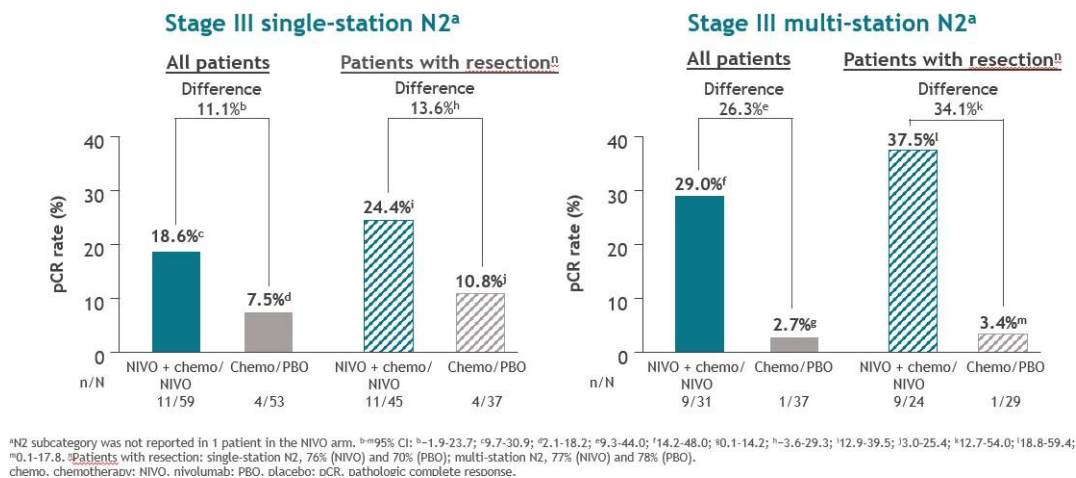
Le patient est non éligible à l'accès précoce s'il remplit l'un des critères ci-dessous :

- Patients ayant déjà reçu un traitement anticancéreux pour CBNPC
- Tumeur exprimant PD-L1 au seuil $< 1\%$
- Tumeur présentant une mutation sensibilisante de l'EGFR connue, une translocation ALK connue
- Patients < 18 ans
- Femme enceinte ou qui allaite

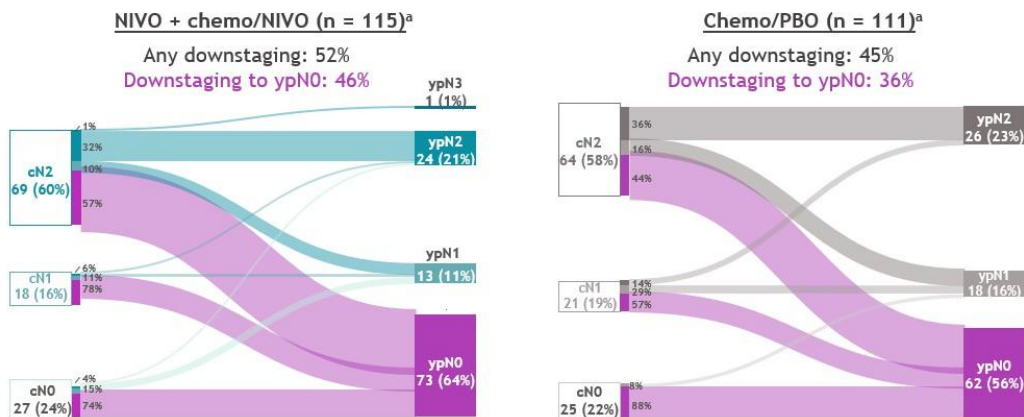
- Maladie de stade N0 avec une taille de tumeur ≥ 5 cm et sans envahissement ganglionnaire de structure anatomique adjacente importante, d'atelectasie ou de pneumonie obstructive
- Maladie de stade N2 avec tumeur envahissant le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène ou avec ganglion(s) dans d'autres lobes ipsilatéraux
- Maladie de stade N3
- Maladie métastatique

Données de la Checkmates 77T dans le sous-groupe IIIA -N2 (ASCO 2024)

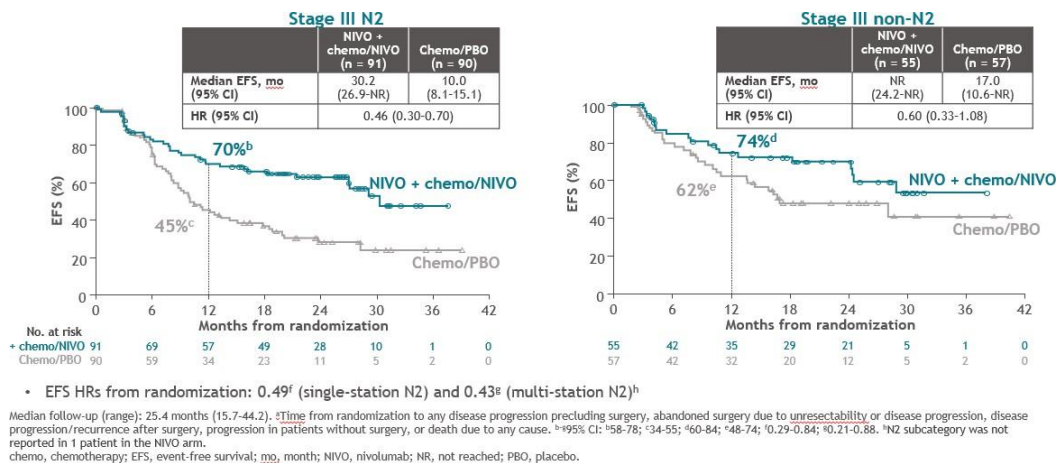
pCR by clinical stage III single station N2 or multi-station N2



Baseline and post-surgical N stage in stage III



EFS from randomization by clinical stage III N2 or non-N2 status



Analyse des refus des dossiers de demande d'AP pré-AMM pour les stratégies périopératoires
(Keynote 671, Chekmate 77T, Aegean)

KN 671	CM 77T	AEGEAN
L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées. La commission de la transparence (CT) a considéré qu'il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée : Une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. TAGRISSO (osimertinib) en adjuvant en cas de présence de la mutation EGFR. OPDIVO (nivolumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en cas de CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %. L'effet sur la survie globale est retardé avec une différence moyenne de survie sur 5 ans de 4 mois seulement. Un excès de mortalité à court terme est observé dans le groupe traité par	L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée n'étaient pas fortement présumées. L'association durvalumab+ct se traduit par une toxicité plus élevée que la chimiothérapie seule, avec un taux plus élevé d'EI graves de type immuno-médiés (myocardites, pneumopathies), entraînant des discontinuations de traitement ou décès. L'essai clinique AEGEAN tel qu'il est conçu ne permet pas de distinguer la contribution du durvalumab à chaque phase de traitement, et de déterminer si le durvalumab néoadjuvant et/ou adjuvant est nécessaire. L'étude montre une amélioration statistiquement significative du risque de survenue d'évènement mais des données en survie globale, suffisamment matures en faveur	L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité d'OPDIVO dans l'indication considérée n'étaient pas fortement présumées. L'association nivolumab+ct se traduit par une toxicité plus élevée que la chimiothérapie seule, avec un taux plus élevé d'EI graves de type immuno-médiés (pneumopathies), entraînant des discontinuations de traitement ou décès. L'essai clinique CHECKMATE 77T tel qu'il est conçu ne permet pas de distinguer la contribution de nivolumab à chaque phase de traitement. L'étude montre une amélioration statistiquement significative du risque de survenue d'évènement mais des données en survie globale, suffisamment matures en faveur de la stratégie péri-opératoire au regard du profil de toxicité majorée par

pembrolizumab lors de la phase néoadjuvante. Le besoin médical est partiellement couvert	de la stratégie péri-opératoire au regard du profil de toxicité majorée par l'association des traitements, sont absentes.	l'association des traitements, sont absentes.
---	---	---

Les patients ayant reçus une chimiothérapie adjuvante ou traitement ultérieur dans la CM816

A							
Nivolumab plus Chemotherapy (N = 26)							
	Carboplatin	Cisplatin	Docetaxel	Gemcitabine	Paclitaxel	Pemetrexed	Vinorelbine
Patients receiving adjuvant chemotherapy — no. (%)	11 (42.3)	15 (57.7)	1 (3.8)	6 (23.1)	6 (23.1)	10 (38.5)	2 (7.7)
Number of doses received — no. (%)							
1	3 (27.3)	5 (33.3)	1 (100.0)	0	1 (16.7)	4 (40.0)	0
2	3 (27.3)	4 (26.7)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (20.0)	0
3	2 (18.2)	4 (26.7)	0	0	1 (16.7)	3 (30.0)	0
4	3 (27.3)	2 (13.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (10.0)	0
>4	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (100.0)

B							
Chemotherapy (N = 44)							
	Carboplatin	Cisplatin	Docetaxel	Gemcitabine	Paclitaxel	Pemetrexed	Vinorelbine
Patients receiving adjuvant chemotherapy — no. (%)	13 (29.5)	32 (72.7)	10 (22.7)	7 (15.9)	8 (18.2)	14 (31.8)	5 (11.4)
Number of doses received — no. (%)							
1	3 (23.1)	12 (37.5)	2 (20.0)	1 (14.3)	3 (37.5)	3 (21.4)	2 (40.0)
2	4 (30.8)	9 (28.1)	2 (20.0)	3 (42.9)	3 (37.5)	6 (42.9)	0
3	4 (30.8)	8 (25.0)	5 (50.0)	0	1 (12.5)	2 (14.3)	0
4	2 (15.4)	3 (9.4)	1 (10.0)	1 (14.3)	1 (12.5)	3 (21.4)	1 (20.0)
>4	0	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (40.0)

Mean (SD) and median (range) number of chemotherapy cycles received as adjuvant therapy was 2.3 (1.1) and 2.0 (1.0–4.0) for the nivolumab plus chemotherapy group (n = 26) and 2.2 (1.0) and 2.0 (1.0–4.0) for the chemotherapy group (n = 44), respectively.

	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 179)	Chemotherapy (N = 179)
number of patients (percent)		
Any	38 (21.2)	78 (43.6)
Radiotherapy	20 (11.2)	38 (21.2)
Surgery*	3 (1.7)	6 (3.4)
Systemic therapy	31 (17.3)	65 (36.3)
Chemotherapy	27 (15.1)	40 (22.3)
Targeted therapy	13 (7.3)	21 (11.7)
Immunotherapy	10 (5.6)	42 (23.5)
Pembrolizumab	4 (2.2)	22 (12.3)
Nivolumab	2 (1.1)	8 (4.5)
Atezolizumab	2 (1.1)	8 (4.5)
Durvalumab	2 (1.1)	6 (3.4)
Toripalimab	0	1 (0.6)
Sintilimab	0	1 (0.6)

Subsequent therapy was defined as therapy started on or after first dosing date (randomization date if patient never treated), outside of the protocol-specified adjuvant therapy. Patients may have received more than one type of subsequent therapy.

* Any subsequent anticancer (non-small-cell lung cancer) surgery. Most were for palliative reasons or in patients with oligo-metastatic disease; some patients underwent subsequent surgery for the primary tumor.

Les données à 3ans de la chirurgie selon le stade de la maladie dans la CM816

	Stage IB–II		Stage IIIA	
	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 65)	Chemotherapy (N = 62)	Nivolumab plus Chemotherapy (N = 113)	Chemotherapy (N = 115)
Patients with definitive surgery* — no. (%)	55 (84.6)	52 (83.9)	94 (83.2)	83 (72.2)
Patients with cancelled definitive surgery — no. (%)	8 (12.3)	8 (12.9)	19 (16.8)	28 (24.3)
Disease progression	3 (4.6)	1 (1.6)	9 (8.0)	16 (13.9)
Adverse event	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Other†	5 (7.7)	7 (11.1)	8 (7.1)	11 (9.6)
Patients with delayed surgery‡:§ — no. (%)	9 (16.4)	13 (25.0)	22 (23.4)	11 (13.3)
Administrative reason	4 (7.3)	4 (7.7)	13 (13.8)	4 (4.8)
Adverse event	2 (3.6)	7 (13.5)	4 (4.3)	2 (2.4)
Other	3 (5.5)	2 (3.8)	5 (5.3)	5 (6.0)
Length of delay in surgery — wk				
Median (IQR)	2.1 (0.9–2.9)	2.1 (1.3–3.6)	1.9 (0.6–3.0)	2.6 (0.6–4.9)
Of patients with delayed surgery, proportion no. (%) with delay of				
≤2 wk	4 (44.4)	6 (46.2)	13 (59.1)	5 (45.5)
>2 and ≤4 wk	4 (44.4)	5 (38.5)	4 (18.2)	3 (27.3)
>4 and ≤6 wk	0	0	3 (13.6)	2 (18.2)
>6 wk	1 (11.1)	2 (15.4)	2 (9.1)	1 (9.1)
Duration of surgery¶ — min				
Median (IQR)	170.0 (127.0–284.0)	206.0 (150.0–267.0)	185.5 (134.5–245.5)	218.0 (147.0–290.0)
Surgical approach‡ — no. (%)				
Thoracotomy	32 (58.2)	35 (67.3)	56 (59.6)	50 (60.2)
Minimally invasive‡	16 (29.1)	13 (25.0)	28 (29.8)	16 (19.3)
Minimally invasive to thoracotomy	7 (12.7)	4 (7.7)	10 (10.6)	17 (20.5)
Type of surgery‡:** — no. (%)				
Lobectomy	41 (74.5)	33 (63.5)	74 (78.7)	49 (59.0)
Sleeve lobectomy	2 (3.6)	5 (9.6)	0	5 (6.0)
Bilobectomy	1 (1.8)	2 (3.8)	2 (2.1)	2 (2.4)
Pneumonectomy	9 (16.4)	9 (17.3)	16 (17.0)	25 (30.1)
Other	13 (23.6)	12 (23.1)	11 (11.7)	9 (10.8)
Completeness of resection‡ — no. (%)				
R0 (no residual tumor)	46 (83.6)	40 (76.9)	78 (83.0)	65 (78.3)
R1 (microscopic residual tumor)	5 (9.1)	8 (15.4)	11 (11.7)	13 (15.7)
R2 (macroscopic residual tumor)	2 (3.6)	3 (5.8)	3 (3.2)	1 (1.2)
Rx (unknown)	2 (3.6)	1 (1.9)	2 (2.1)	4 (4.8)
Length of hospital stay — days				
Median (IQR)	10.0 (7.0–14.5)	10.0 (6.0–15.0)	9.0 (6.0–14.0)	10.0 (8.0–14.0)

* Definitive surgery was not reported in 2 patients in the nivolumab plus chemotherapy group and 6 in the chemotherapy group.

† Other reasons included patient refusal, unresectability, and poor lung function.

‡ Denominator based on patients with definitive surgery.

§ Time from last dose to neoadjuvant surgery >6 weeks.

¶ For stage IB–II disease, patient numbers were 46 (nivolumab plus chemotherapy) and 47 (chemotherapy). For stage IIIA disease, patient numbers were 76 (nivolumab plus chemotherapy) and 74 (chemotherapy).

‡ Thoracoscopic/robotic.

** Patients may have had more than one surgery type.

IQR denotes interquartile range.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire .../...

Nom : TIFOUN
Prénom : OUERDIA

Titre de la thèse :
LES NOUVELLES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DANS LES STADES RESECABLES DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES : L'IMMUNOTHERAPIE EN STRATEGIE NEOADJUVANTE ET PERIOPERATOIRE

Mots-clés :
CBNPC, résécable, stade II-IIIa, immunothérapie, néoadjuvant, périopératoire.

Résumé :

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable, en particulier grâce aux études récentes telles que CheckMate 816, KEYNOTE-671 et AEGEAN, qui ont démontré des bénéfices significatifs en termes de réponse pathologique complète, de survie sans événement, et de survie globale. En France, le traitement néoadjuvant par immunothérapie est désormais accessible pour les stades résécables II-IIIa depuis septembre 2023, nécessitant des ajustements rapides dans le parcours de soins, incluant des tests de biomarqueurs et des tests d'anatomopathologie pour une prise de décision optimale. L'immunothérapie néoadjuvante a démontré son efficacité dans les stades résécable et a posé le défi de sélection des profils de patients qui devraient continuer un an d'immunothérapie en adjuvant après chirurgie. Cette thèse explore l'impact de l'immunothérapie dans le traitement néoadjuvant et périopératoire des CBNPC résécables, les défis pratiques associés à choisir la meilleure option thérapeutique pour le patient entre ces deux stratégies.

Membres du jury :

Président : Monsieur le professeur des universités SIEPMANN Juergen, Professeur de pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille
Assesseur : Madame le Professeur des universités SIEPMANN Florence, Professeur de pharmacotechnie industrielle, Faculté de pharmacie de Lille
Membre extérieur : Madame Govart Annelise, Docteur en pharmacie, Directeur associé affaires médicales, Bristol Myers Squibb