

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2018**

**THESES 2018 / TOU3 / 2082**

**THESE**

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

Obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le

15 octobre 2018

par

SABATIER Mireille

Née le 15 mai 1989 à Toulouse (31)

**PLACE DU NIVOLUMAB DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE  
NON A PETITES CELLULES :  
EVALUATION RETROSPECTIVE AU CHU DE TOULOUSE ET IUCT-O.**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Florent PUISSET

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT  
Assesseur : Monsieur le Professeur Julien MAZIERES  
Assesseur : Monsieur le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD  
Assesseur : Madame le Docteur RECOCHE-LISSORGUES  
Assesseur : Monsieur le Docteur Florent PUISSET

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOÏST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitolo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SDOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JULLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-O.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

## Remerciements

***A monsieur le Professeur Etienne Chatelut,***

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

***A monsieur le Docteur Florent Puisset,***

*Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité, malgré tes nombreuses sollicitations.*

***A monsieur le Professeur Julien Mazières,***

*Je suis honorée de vous compter parmi le jury de cette thèse. Votre expertise en oncologie thoracique me semble indispensable à l'évaluation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

***A monsieur le Docteur Jean-Baptiste Woillard,***

*Je suis honorée de vous compter parmi le jury de cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez accordé à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

***A madame le Docteur Isabelle Récoché-Lissorgues,***

*Je suis très touchée et honorée de te compter parmi mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés, et je garde un souvenir nostalgique de mon semestre au CVR.*

***A la team UPCO,***

*Alexia, Caro, Coline, Kévin, Margaux, Pierre. Que de bons souvenirs de ce semestre d'été, et ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans votre contribution, alors merci !*

***A mes parents et ma famille,***

*Merci pour le soutien apporté au cours de ces nombreuses années.*

***A tous ceux que j'ai eu la chance de rencontrer pendant ces années,***

*Louise, Fanny, Marie, Alexia, Céline, Adeline, Charlotte, Chloé, Laura, Pauline, Marie, Gilles, Fred, Camille, Audrey, Liliana, Carole, Marion, Ophélie, Théa, Gaëlle, Laurent, Pat', Serge... Merci pour les bons moments passés à vos côtés.*

# Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES.....	8
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
PARTIE I : GENERALITES SUR LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	12
I-1 Epidémiologie.....	13
I-2 Anatomopathologie.....	13
I-3 Facteurs de risques.....	14
I-4 Classification Tumor Node Metastasis (TNM).....	15
I-5 Stratégie thérapeutique.....	15
I-5-1 Chirurgie.....	15
I-5-2 Chimiothérapie.....	15
I-5-3 Radiothérapie.....	16
I-5-4 Thérapie ciblée.....	16
I-5-5 L'immunothérapie.....	17
I-6 Evaluation de la réponse : Critères RECIST1.1 / i-RECIST.....	18
PARTIE II : L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	20
II-1 Principe de l'immunothérapie des cancers.....	21
II-2 Les checkpoints immunitaires : CTLA-4 et PD-1.....	22
II-2-1 Mécanisme d'action des anti-CTLA-4.....	22
II-2-2 Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PDL1.....	23
II-3 Les perspectives futures de l'immunothérapie.....	24
II-3-1 Limites des facteurs prédictifs de réponse.....	24
II-3-1-1 Expression de PD-L1.....	24
II-3-1-2 Instabilité microsatellitaire et statut Mismatch Repair.....	25
II-3-1-3 Le micro-environnement tumoral.....	26
II-3-2 Effet synergique de l'association chimiothérapie immunothérapie ?.....	26
II-3-2-1 Principe de la mort cellulaire immunogène (MCI).....	26
II-3-2-2 Elimination des cellules immunodépressives.....	28
II-3-2-3 Action sur les cellules myéloïdes suppressives (MDSC).....	28
II-3-2-4 Les essais cliniques évaluant la chimiothérapie combinée à l'immunothérapie.....	29
II-3-3 L'immunothérapie en première ligne ?.....	30

PARTIE III : ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU NIVOLUMAB DANS LE CBNPC AU CHU DE TOULOUSE ET IUCT-O.....	31
III-1 Introduction - Objectif.....	32
III-2 Analyse des données relatives au suivi des patients traités par nivolumab.....	32
III-2-1 Méthode.....	32
III-2-1-1 Patients.....	32
III-2-1-2 Schéma de l'étude.....	32
III-2-1-3 Recueil des données.....	34
III-2-2 Résultats.....	35
III-2-2-1 Caractéristiques des patients traités.....	35
III-2-2-2 Description des modalités de traitement.....	37
III-2-2-2-1 Ligne de traitement antérieur au nivolumab.....	37
III-2-2-2-2 Ligne de traitement postérieur au nivolumab.....	37
III-2-2-2-3 Doses prescrites.....	38
III-2-2-2-4 Durées de traitement et de suivi.....	39
III-2-2-3 Données de toxicité.....	40
III-2-2-4 Données d'efficacité.....	44
III-2-2-4-1 Survies globales.....	44
III-2-2-4-2 Survies sans progression.....	45
III-2-2-4-3 Type de réponse observée.....	46
III-2-2-5 Analyse descriptive en sous-groupe.....	47
III-2-2-5-1 Par ligne de traitement.....	47
III-2-2-5-2 Selon la séquence de traitement.....	49
III-2-2-5-3 Selon le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédente.....	50
III-2-2-6 Modèles de régression univariés et multivariés.....	52
III-2-2-6-1 Des survies globales.....	53
III-2-2-6-2 Des survies sans progression.....	54
III-3 Discussion.....	55
III-3-1 Comparaison à la littérature.....	55
III-3-1-1 Patients.....	55
III-3-1-2 Données d'efficacité.....	55
III-3-1-3 Données de toxicité.....	56
III-3-1-4 Modalités de traitement.....	57
III-3-1-5 Conclusions.....	57
III-3-2 Analyse des données d'efficacité en sous-groupes.....	58
III-3-2-1 Selon la ligne de traitement.....	58
III-3-2-2 Selon la séquence de traitement.....	58

III-3-2-3 Etude des facteurs influençant la survie.....	58
III-3-2-4 Conclusions.....	61
CONCLUSION.....	62
BIBLIOGRAPHIE.....	63
ANNEXE 1 : 8 <sup>EME</sup> CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU POUMON.....	68
ANNEXE 2 : 8 <sup>EME</sup> CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU POUMON- CLASSIFICATION PAR STADE.....	69
ANNEXE 3 : FICHE DE SAISIE D'UNE NOUVELLE CURE DE NIVOLUMAB.....	70

## Liste des abréviations, sigles et acronymes

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBP	Cancer Broncho-Pulmonaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIT	Chimiothérapie combinée à l'ImmunoThérapie
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CT	Chimiothérapie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
IMC	Indice de Masse Corporelle
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
IUCT-O	Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle
MCI	Mort Cellulaire Immunogène
MDSC	Myeloïd-Derived Suppressor Cells / Cellules myéloïdes suppressives
MMR	MisMatch Repair
MRO	Meilleure Réponse Observée
MSI	Instabilité MicroSatellitaire
TxR	Taux de Réponse
PD-1	Programmed cell Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
i-RECIST	immunotherapy Response Evaluation Criteria In Solid Tumor
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TPS	Tumor Proportion Score / Score de proportion tumorale
UICC	Union for International Cancer Control

## Liste des figures

FIGURE 1 : Représentation du checkpoint immunitaire CTLA-4.....	22
FIGURE 2 : Représentation du checkpoint immunitaire PD-1.....	23
FIGURE 3 : Mécanisme de mort cellulaire immunogène.....	27
FIGURE 4 : Répartition de la dose médiane de nivolumab.....	39
FIGURE 5 : Représentation des délais d'apparition des principales toxicités sous nivolumab.....	42
FIGURE 6 : Représentation des délais d'apparition des toxicités cliniquement pertinentes sous nivolumab .....	43
FIGURE 7 : Courbe de survie globale sous nivolumab .....	44
FIGURE 8 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab.....	45
FIGURE 9 : Courbe de survie globale sous nivolumab selon la ligne de traitement.....	47
FIGURE 10 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab selon la ligne de traitement.....	48
FIGURE 11 : Courbe de survie globale selon le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab.....	50
FIGURE 12 : Courbe de survie sans progression selon le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab.....	51

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : Caractéristiques des patients à l’instauration du nivolumab.....	36
TABLEAU 2 : Ligne de traitement antérieur au nivolumab.....	37
TABLEAU 3 : Ligne de traitement postérieur au nivolumab.....	38
TABLEAU 4 : Description des durées de traitement et de suivi.....	39
TABLEAU 5 : Description des toxicités au cours du traitement par nivolumab.....	41
TABLEAU 6 : Types de réponses observées sous nivolumab.....	46
TABLEAU 7 : Taux de réponse à la chimiothérapie antérieure/postérieure au nivolumab.....	49
TABLEAU 8 : Médianes de survie sans progression à la chimiothérapie antérieure/postérieure au nivolumab.....	49
TABLEAU 9 : Modèle à risque proportionnel de COX des survies globales.....	53
TABLEAU 10 : Modèle à risque proportionnel de COX des survies sans progression.....	54

# INTRODUCTION

Bien que l'essor de l'immunothérapie antitumorale de ces dernières années ait révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un cancer, le cancer du poumon reste un problème de santé publique majeur. Souvent tardivement diagnostiqué, il est pris en charge à un stade avancé de la maladie et le pronostic reste sombre. Première cause de décès par cancer dans le monde, le tabac en est le principal facteur de risque. Ce qui fait du cancer du poumon, un cancer principalement évitable.

Les mécanismes impliquant le système immunitaire dans la progression tumorale commencent à être élucidés. Cependant, seul un quart des patients répondent à l'immunothérapie. Ce constat laisse à penser que la relation entre système immunitaire et progression tumorale est bien plus complexe, et met notamment en jeu d'autres mécanismes non encore mis à jour.

En absence de marqueur prédictif robuste de réponse, de nombreuses études cliniques actuelles tentent de chercher les facteurs prédictifs d'une réponse à l'immunothérapie mais aussi de définir un meilleur positionnement de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique.

Notre étude part donc de ce constat. Après un bref rappel épidémiologique et anatomopathologique, ainsi qu'une revue des connaissances actuelles en immunothérapie antitumorale, nous verrons l'utilisation actuelle du nivolumab dans le traitement du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) et son bénéfice clinique à l'épreuve de la pratique. Dans un second temps, sera menée une analyse en sous-population afin de nous interroger sur les causes possibles de disparité d'efficacité en fonction des conditions d'utilisation.

## PARTIE I :

### GENERALITES SUR LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

## I-1 Epidémiologie

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer dans le monde, avec 1,59 millions de décès en 2012. Soit 19,4 % des décès par cancer et 12,6 % des nouveaux cancers dans le monde en 2012.

[1]

En France, le cancer du poumon est au deuxième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au troisième rang chez la femme, avec 49 109 nouveaux cas estimés en 2017 tout sexe confondus. [2] Le taux d'incidence entre 2005 et 2012 diminue de 0,3 % en moyenne par an chez l'homme mais progresse chez la femme de 5,4 % par an en moyenne. [3]

Les décès par cancer broncho-pulmonaire (CBP) sont au premier rang des décès par cancer chez l'homme et au deuxième rang chez la femme, avec 30 991 décès en 2017 tout sexe confondus. [2] Le taux de mortalité diminue chaque année de 0,5 % depuis 1980 et cette décroissance est d'autant plus significative ces dernières années (-2,2 % par an en 2015). A l'inverse, chez la femme, ce taux augmente chaque année de 3,7 % par an en moyenne depuis 1980 et on enregistre une plus forte hausse ces dernières années (+4,6 % en 2015). [3]

Le pronostic du cancer du poumon reste sombre. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans était en 2015 de 17 % et de 10 % à 10 ans. [4]

## I-2 Anatomopathologie

Les cancers bronchiques sont classés en deux grands types se différenciant par leurs structures anatomopathologiques: les **Carcinomes Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC)** qui représentent plus de 80 % des cancers bronchiques et les **Carcinomes Bronchiques à Petites Cellules (CBPC)** qui représentent 15 % des cancers bronchiques.

Les CBPC présentent une importante activité anti-mitotique, qui leur confèrent un caractère agressif avec un pouvoir métastatique élevé.

Au sein des CBNPC on distingue 3 sous-types histologiques principaux :

- les **adénocarcinomes** (45 %) : tissu à type d'épithélium glandulaire, se développant en périphérie des poumons,
- les **carcinomes épidermoïdes** (30 à 35 %) : tissu à type d'épithélium malpighien se développant dans les grosses bronches dans la partie centrale du poumon,
- les **carcinomes indifférenciés à grandes cellules** (5-10 %) : tissu indifférencié siégeant dans toutes les parties du poumon.

Les proportions histologiques diffèrent selon le sexe ainsi que l'exposition du patient au tabac. Ainsi, les cancers pulmonaires de type épidermoïdes sont plus fréquemment retrouvés chez l'homme que chez la femme (44 % vs 25 %). Ils sont également l'histologie prédominante des gros fumeurs.

A l'inverse, les adénocarcinomes sont le sous-type histologique majoritaire chez la femme (42 % vs 28 %) et peuvent être liés au tabac mais sont également retrouvés en grand nombre chez les non-fumeurs. [5]

### **I-3 Facteurs de risques**

Le tabac est le principal facteur de risque du CBP toute histologie confondue. L'effet carcinogénétique du tabac a été mis en évidence dans des études épidémiologiques dès 1950. Le tabac est classé comme substance carcinogénétique par les autorités publiques depuis les années 1960. La prévention primaire contre les CBP est somme toute l'arrêt du tabac. Le risque relatif de développer un CBP diminue lors de l'arrêt du tabac, et ce bénéfice subsiste même si l'arrêt est tardif. Le tabagisme passif expose également à un risque accru de CBP. Ce risque est de l'ordre de 20 à 30 % chez les non-fumeurs mariés à des fumeurs. L'exposition passive au tabac est responsable de plus de 25 % des CBP chez les patients non-fumeurs. [6]

Des études d'association pan-génomique ont également mis en évidence une augmentation du risque relatif de développer un CBP pour certains variants génétiques. L'exposition professionnelle à des substances carcinogénétiques comme l'amiante, le nickel mais également la pollution de l'air sont un facteur de risque de CBP. Plus controversé, l'état inflammatoire pulmonaire chronique semble dans certaines études à risque. D'autres facteurs de risque sont soulevés par des études cliniques (l'alcool, le café, le régime alimentaire,...) mais toutes se heurtent à un biais d'exposition au tabac de la population étudiée. [6]

## **I-4 Classification Tumor Node Metastasis (TNM)**

La classification TNM des cancers reconnue internationalement décrit l'étendue d'une tumeur dans un organe particulier à un moment donné. La classification permet de regrouper les patients de façon homogène en terme de pronostic en vue de guider les choix thérapeutiques. La taille de la tumeur principale est évaluée (T), l'envahissement ganglionnaire (N) ainsi que l'extension métastatique (M).

De cette classification découle une stratification par stade habituellement utilisée en pratique clinique, du moins agressif, le stade I sans envahissement ganglionnaire au stade IV métastatique. [7][8]

Mise à jour périodiquement par l'Union for International Cancer Control (UICC), la 8<sup>ème</sup> version de la classification TNM est disponible depuis janvier 2017. **(Annexe 1) (Annexe 2)**

## **I-5 Stratégie thérapeutique**

### **I-5-1 Chirurgie**

C'est le traitement de référence des formes localisées (stade I et II) chez les patients dits « opérables ». L'étendue de l'exérèse dépendra de la taille de la tumeur, de l'extension ganglionnaire, des structures environnantes mais également de l'état général du patient. Un curage ganglionnaire systématique est recommandé. Une recherche anatomopathologique secondaire permettra de décider de la suite du traitement. Si l'exérèse reste incomplète, une radiothérapie (ou radio-chimiothérapie) sera proposée.

La chirurgie pourra également être discutée dans les stades localement avancés (stade IIIA). Une chimiothérapie adjuvante sera recommandée pour les stades II et III. [9]

### **I-5-2 Chimiothérapie**

Elle peut être adjuvante dans le traitement des stades II et IIIA et sera initiée dans les 4 à 8 semaines post-opératoires. Elle peut être couplée à la radiothérapie ou bien de première ligne dans le traitement des CBNPC stade IV ne présentant pas de mutations activatrices de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ou de l'Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). La chimiothérapie de première ligne associe généralement un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à une autre molécule : vinorelbine (poison du fuseau) / gemcitabine (antimétabolite) / docétaxel (taxane) / paclitaxel (taxane) / pémétréxed (antifolate) ± bévécizumab (Ac anti-VEGF).

Le choix de l'association se fera en fonction des co-morbidités du patient, du type histologique et des éventuelles contre-indications. 4 à 6 cures sont réalisées avec une évaluation clinique et scannographique de la réponse au bout de 2 à 3 cycles. Un traitement de maintenance sera discuté pour les patients en réponse objective ou bien stabilisés (bévacizumab, pémétréxed, gemcitabine). Le traitement de maintenance est poursuivi jusqu'à progression ou bien intolérance.

A progression, en fonction de l'état général du patient, une immunothérapie ou une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne pourront être proposées (docétaxel, pémétréxed). [9]

### I-5-3 Radiothérapie

Elle est indiquée dans les stades I et II inopérables, généralement en condition stéréotaxique. Elle peut être également post-opératoire dans les stades IIIA pour permettre de diminuer le risque de rechute. Une association chimio-radiothérapie concomitante est possible dans les stades IIIA non résécables, IIIB ou chez les patients récusés pour la chirurgie. Les 3 schémas les plus utilisés en chimio-radiothérapie concomitante sont : cisplatine et vinorelbine / cisplatine et étoposide / carboplatine et paclitaxel. [9]

### I-5-4 Thérapie ciblée

Une recherche préalable des mutations activatrices de l'EGFR et réarrangements du gène ALK est systématiquement réalisée lors du bilan pré-thérapeutique des CBNPC de stade IV. En cas de mutation activatrice de l'EGFR ou bien réarrangements du gène ALK, un traitement de première ligne par Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) spécifique de l'EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) ou de ALK (crizotinib, céritinib, alectinib) sera alors indiqué. En l'absence d'addiction oncogénique, les ITK ne sont pas recommandés en première ligne. Cependant, en cas de contre-indication à la chimiothérapie ou lorsqu'il n'est pas possible de rechercher la mutation, il sera alors possible d'initier un ITK en première ligne avec évaluation précoce de la réponse. [9]

## I-5-5 L'immunothérapie

Elle est proposée en monothérapie dans le traitement de deuxième ligne des CBNPC localement avancés ou métastatiques ayant préalablement reçus au moins une ligne de chimiothérapie antérieure. Trois molécules ont l'indication dans le traitement du CBNPC : le nivolumab, le pembrolizumab et l'atezolizumab.

Le nivolumab et pembrolizumab sont deux anticorps monoclonaux humanisés IgG4 dirigés contre le récepteur PD-1, permettant un blocage de l'interaction avec PD-L1 et PD-L2. Contrairement au nivolumab, le pembrolizumab nécessite à l'initiation l'expression de PD-L1 représentée par un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 1$  %. [10][11]

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre le récepteur PD-L1 permettant un blocage de l'interaction PD-L1/PD-1 restaurant la réponse immunitaire antitumorale. Les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR ou bien un réarrangement ALK doivent avoir reçu préalablement au traitement une thérapie ciblée. [12]

Depuis 2017, le pembrolizumab possède une extension d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en monothérapie dans le traitement de première ligne des CBNPC métastatiques sans mutation EGFR ou ALK dont le TPS à l'initiation est  $\geq 50$  %. [13]

Une nouvelle molécule, le durvalumab anticorps monoclonal de type IgG1 dirigé contre le récepteur PD-L1 a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en mars 2018. C'est le premier inhibiteur d'un checkpoint immunitaire à être indiqué au stade III du CBNPC chez les patients n'ayant pas progressé après une première ligne de chimio-radiothérapie concomitante. [14]

Aucun inhibiteur du checkpoint immunitaire CTLA-4 ne possède d'AMM dans le traitement du CBNPC. L'ipilimumab, anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le récepteur CTLA-4, possède une AMM dans le traitement du mélanome, seul ou en association. [15] Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a récemment autorisé l'utilisation de l'ipilimumab en association au nivolumab dans le traitement du carcinome rénal et du cancer colorectal avec forte instabilité microsatellitaire (MSI-H) et déficit dans le système mismatch repair (dMMR). [16] L'essai CHEKMATE 227, essai clinique contrôlé de phase III évalue l'association ipilimumab-nivolumab en première ligne dans le CBNPC. Les résultats montrent un bénéfice de cette association dans le traitement du CBNPC. [17]

## I-6 Evaluation de la réponse : Critères RECIST1.1 / i-RECIST

Les critères RECIST sont un outil d'imagerie développé par un groupe international d'experts dans la recherche sur le cancer (RECIST Working Group). Ces critères permettent de standardiser l'évaluation de la réponse tumorale aux chimiothérapies au cours des essais cliniques. Pour cela, il est nécessaire préalablement à l'initiation de la chimiothérapie de dresser l'état des lieux des lésions initiales.

Deux types de lésions sont définies : les **lésions cibles** (d'un diamètre  $\geq 10$  mm avec contours francs) dont la somme des diamètres servira de référence ; et les **lésions non cibles**, peu fiables elles ne sont pas prises en compte dans la réponse au traitement (taille minimale et contour incertain), mais seront utiles pour l'évaluation de la réponse globale. L'évaluation de la réponse se fait principalement grâce aux variations du volume tumoral des lésions cibles. [18]

Différents types de réponse au traitement sont observés :

- **réponse complète (RC)** : disparition de toutes les lésions cibles,
- **réponse partielle (PR)** : diminution  $\geq 30$  % des sommes avant traitement,
- **maladie progressive (PD)** : augmentation  $\geq 20$  % des plus petites sommes renseignées au cours du suivi,
- **maladie stable (SD)** : n'appartenant à aucune des réponses sus-citées.

L'évaluation des lésions cibles, associée à l'évaluation subjective des lésions non cibles et à l'observation ou non de nouvelles lésions, permet d'estimer une **réponse globale**. Les critères RECIST sont périodiquement actualisés ; la version 1.1 est la dernière en cours depuis 2009.

L'immunothérapie antitumorale mettant en jeu des mécanismes d'actions différents des chimiothérapies conventionnelles, leur évaluation ne peut se faire sur les mêmes critères. L'activation du système immunitaire et notamment, l'infiltration tumorale par les cellules immunitaires, sont à l'origine d'une inflammation locale. Inflammation qui, en début de traitement, est communément associée à une augmentation transitoire du volume tumoral ou à l'apparition de nouvelles lésions non visibles initialement. Ce phénomène est nommé pseudo-progression. [19]

L'arrivée de l'immunothérapie antitumorale a ainsi conduit à l'apparition de nouveaux critères, i-RECIST, permettant l'évaluation de la réponse tumorale aux immunothérapies au cours des essais cliniques. Cette nouvelle classification reprend le principe de la classification RECIST avec quelques spécificités :

- un préfixe i pour « immunothérapie » précède la réponse : iCR, iPR, iSD ; leurs définitions restent inchangées,
- une nouvelle réponse apparaît, la **pseudo-progression (iUPD)**, qui est définie par l'augmentation  $\geq 20\%$  de la somme des diamètres des lésions cibles ou l'apparition de nouvelles cibles,
- la maladie progressive est affirmée lorsque la pseudo-progression est confirmée : **progression confirmée (i-CPD)** définie par l'augmentation  $\geq 5$  mm d'une lésion cible, l'augmentation des lésions non cibles, ou bien l'apparition d'une nouvelle lésion. [20]

Basée sur les critères RECIST1.1, les critères i-RECIST diffèrent donc principalement par la nécessité de confirmer la progression.

PARTIE II :

L'IMMUNOTHERAPIE DANS  
LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.

## II-1 Principe de l'immunothérapie des cancers

Le principe de **surveillance immunitaire antitumorale** est un concept qui apparaît il y a plusieurs décennies. [21]

Plus tard apparaît la théorie de l'**immunoediting**, développée par Schreiber et al publiée en 2004. [22] Elle explique le concept d'immunorésistance de la plupart des tumeurs se développant chez des sujets immunocompétents, par l'acquisition de caractéristiques capables d'échapper à l'immunosurveillance. Cette théorie dite des 3E décrit les conditions dans lesquelles se fait la progression tumorale.

La première étape, « **l'élimination** », est la phase de détection et d'éradication normale des cellules tumorales au fur et à mesure de leur apparition. La deuxième phase, « **l'équilibre** », est une phase de latence pouvant durer de nombreuses années, au cours de laquelle, les cellules tumorales mutantes acquièrent la capacité de résistance au système immunitaire mais sont toujours sous contrôle. La troisième et dernière phase, « **l'échappement** », où les variants tumoraux résistants se développent dans un environnement immunologiquement intact en induisant un état de tolérance immunologique. [23]

Plusieurs mécanismes d'échappements tumoraux au système immunitaire sont aujourd'hui décrits (perte de l'expression d'antigènes tumoraux, augmentation de l'expression de molécules anti-apoptotiques, production de molécules immunosuppressives, recrutement de cellules immunosuppressives,...).

L'un de ces mécanismes, l'anergie lymphocytaire ou l'absence de signaux de co-stimulation, est à la base de l'immunothérapie antitumorale actuelle, notamment les thérapeutiques actuellement disponibles pour la prise en charge du cancer du poumon.

L'activation totale des lymphocytes T nécessite deux types de signaux : la reconnaissance du complexe CMH-peptide antigénique ainsi qu'un signal de co-stimulation. Les lymphocytes T activés migrent vers la tumeur et reconnaissent via le TCR les cellules tumorales. En absence de ce signal de co-stimulation, l'activation lymphocytaire est impossible et s'ensuit une importante inhibition de la réponse immune.

Cette activation lymphocytaire est régulée par des points de contrôle, appelés **checkpoints immunitaires**, qui permettent d'éviter un emballement du système immunitaire. Les deux checkpoints immunitaires les plus étudiés sont le CTLA-4 et PD-1.

## II-2 : Les checkpoints immunitaires : CTLA-4 et PD-1

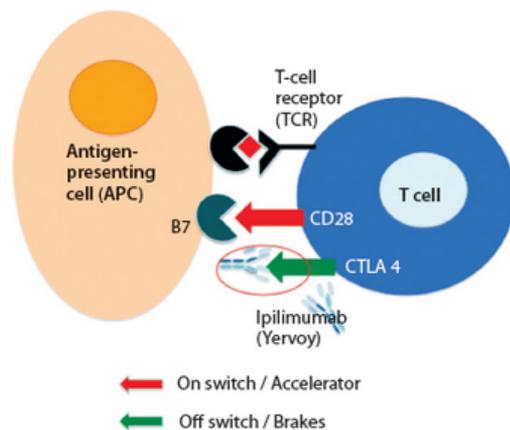
### II-2-1 : Mécanisme d'action des anti-CTLA-4

La reconnaissance par les lymphocytes T du complexe CMH-peptide entraîne l'expression d'une molécule B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) par les Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA). Cette molécule de co-stimulation interagit avec le récepteur CD28 présent à la surface des lymphocytes provoquant un signal positif de prolifération lymphocytaire. [24]

Le récepteur CTLA-4, présent sur les lymphocytes T, a un rôle de régulation négative lors de la phase d'activation lymphocytaire. Il se lie lui-même aux récepteurs B7, avec une affinité plus importante que le récepteur CD28 et entraîne une anergie lymphocytaire. [24]

C'est sur ce principe qu'ont été développés les anticorps anti-CTLA4 comme l'ipilimumab dans le mélanome. En inhibant ce checkpoint immunitaire de régulation négative, il restaure la réponse immunitaire antitumorale. [25]

Le schéma ci-dessous illustre les phénomènes de régulation du checkpoint immunitaire CTLA-4. La flèche rouge représente la régulation positive de la prolifération lymphocytaire par reconnaissance de B7 par le récepteur CD28. La flèche verte représente la levée d'inhibition obtenue grâce aux anticorps anti-CTLA-4, empêchant la liaison de la molécule B7 au récepteur CTLA-4 et donc l'anergie lymphocytaire.



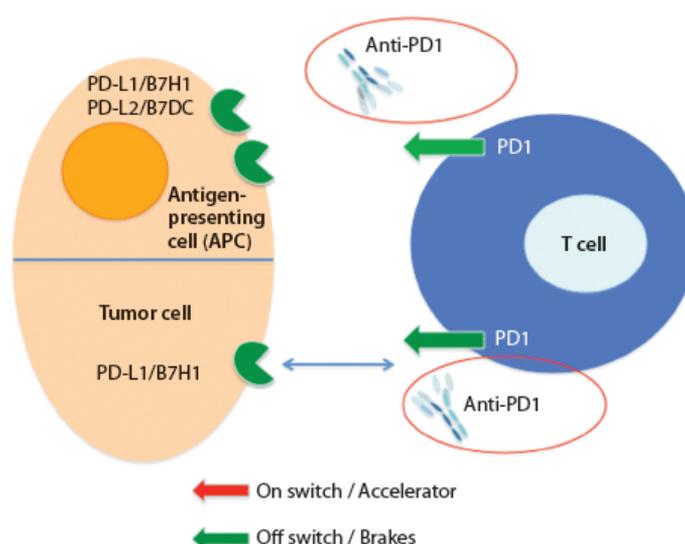
**Figure 1 : Représentation du checkpoint immunitaire CTLA-4 [26]**

Les anti-CTLA-4 n'ont pas obtenu d'AMM dans le CBNPC. L'association nivolumab + ipilimumab est en cours d'étude (CHECKMATE 227) chez les patients atteints d'un CBNPC avec un fort potentiel mutationnel. [17]

## II-2-2: Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti-PDL1

Le PD-1 est un récepteur inhibiteur des lymphocytes T de la famille des CD28. Il représente le deuxième checkpoint immunitaire. La liaison de PD-1 avec ses ligands, PD-L1 (ligand principal) et PD-L2 exprimés par les CPA ainsi que les cellules tumorales, inhibe l'activation lymphocytaire ainsi que la sécrétion de cytokines. [27]

Le schéma ci-dessous illustre les phénomènes de régulation du checkpoint immunitaire PD-1. La flèche verte représente la levée d'inhibition obtenue grâce aux anticorps anti-PD1, empêchant la liaison de PD-L1 à son récepteur PD-1 et donc l'anergie lymphocytaire.



**Figure 2 : Représentation du checkpoint immunitaire PD-1 [26]**

Deux anticorps anti-PD1 ont obtenu l'AMM dans le CBNPC : le nivolumab et le pembrolizumab. Ce sont des anticorps monoclonaux humanisés de type IgG4 qui se fixent au récepteur PD-1 et bloquent l'interaction avec le ligand PD-L1. Ils potentialisent l'activité immunitaire en levant la régulation négative du checkpoint PD-1.

Un anticorps PD-L1 possède l'AMM dans le CBNPC : l'atezolizumab. C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe au récepteur PD-L1 et bloque son interaction avec le récepteur PD-1. De même, il potentialise l'activité immunitaire en levant la régulation négative du checkpoint PD1/PD-L1.

## II-3 : Les perspectives futures de l'immunothérapie

Plusieurs voies de recherche ouvrent de nouvelles perspectives pour l'immunothérapie dans la prise en charge future des cancers.

L'une d'elles, est la recherche des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie. Ces facteurs prédictifs permettraient de sélectionner les patients éligibles à une immunothérapie, pour une utilisation raisonnée de l'immunothérapie.

Une autre voie de recherche est l'utilisation combinée de l'immunothérapie et de la chimiothérapie, avec un potentiel effet synergique de l'association de ces deux thérapeutiques.

Et enfin, la dernière piste de recherche est une réflexion sur la place de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers. Historiquement, ces thérapeutiques sont proposées en 2<sup>ème</sup> ligne, mais des études suggèrent la possibilité de leur utilisation en première ligne.

### II-3-1 : Limites des facteurs prédictifs de réponse

L'un des enjeux majeurs dans la prise en charge future des patients atteints d'un cancer est la sélection des patients éligibles à une immunothérapie. En effet, actuellement seule une minorité de patients (environ 25%) sont répondeurs à l'immunothérapie. La recherche de facteurs prédictifs d'une réponse est donc essentielle afin de sélectionner les patients qui tireront un avantage clinique de l'immunothérapie.

#### II-3-1-1 : Expression de PD-L1

L'un des premiers biomarqueurs étudiés est l'expression de PD-L1 par la tumeur. De par le mécanisme d'action des anti-PD1, l'expression de PD-L1 pourrait être un facteur limitant à l'efficacité des inhibiteurs de PD-1 et PD-L1. Les premiers essais cliniques se sont donc naturellement orientés vers ce biomarqueur. [28]

Les recommandations actuelles incitent la recherche immunohistochimique en routine de cette expression chez les patients atteints d'un CBNPC avancé. Néanmoins, la corrélation de l'expression de ce biomarqueur avec l'efficacité de l'immunothérapie reste controversée. [29-30] L'un des premiers arguments relevé est que l'on observe des réponses aux checkpoints immunitaires PD-(L)1 chez des patients ne présentant pas d'expression de PD-L1. L'expression de PD-L1 est variable d'une tumeur à une autre mais aussi au sein d'une même tumeur avec une discordance fréquente entre tumeur primaire et métastase. [31] Cette expression peut également être retrouvée dans les cellules immunitaires du micro-environnement tumoral.

Le design actuel des essais cliniques concernant l'évaluation de la pertinence clinique d'un biomarqueur est également mis en cause. [32] Les méthodes d'évaluation de l'expression au sein des différents essais cliniques semblent très variables (types de cellules évalués, intensité et pourcentage pour définir les seuils de positivité, diversité des anticorps primaires utilisés, diversité des types d'échantillons étudiés). [32] Certaines équipes scientifiques soulignent que « les autorités, les industriels, et les scientifiques devraient avoir la même rigueur scientifique avant d'imposer en pratique quotidienne la recherche de nouveaux biomarqueurs ». [33] Des efforts de standardisation au niveau international et national sont en cours. [34]

### II-3-1-2 : Instabilité microsatellitaire et statut Mismatch Repair

Le Mismatch Repair (MMR) est un système de réparation de l'ADN. Il corrige les erreurs de réplication de l'ADN commises majoritairement lors de la réplication de séquences répétées (microsatellites) par l'ADN polymérase. [35]

Des études ont montré que les tumeurs présentant une instabilité microsatellitaire (MSI) due à un défaut du MMR présentaient un phénotype différent, des caractéristiques histologiques différentes mais également un meilleur pronostic. [36]

La première corrélation entre statut MMR et efficacité de l'immunothérapie a été observée dans les cancers colorectaux (CCR), cancers répondant peu à l'immunothérapie. Environ 15 % des CCR présentent une instabilité microsatellitaire. Une étude de phase II a montré un taux de réponse au pembrolizumab supérieur chez les patients traités pour un CCR présentant un système MMR déficient comparé aux patients ayant un statut MMR normal (40 % vs 0 %). [37]

De nombreux mécanismes sont avancés pour expliquer la corrélation entre défaut du MMR et réponse à l'immunothérapie. L'une des hypothèses serait qu'un MMR déficient induirait une régulation positive d'un grand nombre de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. Ce qui justifierait qu'une tumeur déficiente en MMR soit immunogène. Aussi, les mutations somatiques peuvent entraîner l'expression de nombreux néo-antigènes tumoraux présentés au système immunitaire via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). [38]

Ces résultats ont été confirmés sur d'autres types de tumeurs présentant un taux élevé de mutations somatiques, comme les cancers du poumon exposés aux agents mutagènes des fumées de cigarette ou bien les mélanomes par exposition aux UVs. [39] [40]

Cependant, les tumeurs présentant une MSI sont minoritaires. Elles représentent 4 % des CCR, 11 % des carcinomes ovariens, 11 % des tumeurs endométriales et 1 % des cancers pancréatiques. [41]

L'étude AcSé moléculaire immunothérapie actuellement en cours étudie l'instabilité microsatellitaire de certaines tumeurs par un test MSI (tumeur du spectre de Lynch). [42]

### II-3-1-3 : Le micro-environnement tumoral

La présence de Lymphocytes Infiltrant la Tumeur (TIL) au sein des biopsies tumorales, et notamment de LT CD8 est signe d'une réponse active de l'hôte et pourrait être un facteur de bon pronostic. [43]

De récentes études réalisées chez des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire muté KRAS ont montré un micro-environnement tumoral défavorable dans ce type histologique, qui serait à l'origine d'une moindre efficacité de l'immunothérapie. Cette mauvaise réponse serait due à la mutation d'un gène STK11, gène codant pour une protéine kinase impliquée notamment dans la croissance cellulaire. Ainsi, la recherche des mutations KRAS/STK11 pourrait être un facteur prédictif de non réponse à l'immunothérapie. [44]

### II-3-2 : Effet synergique de l'association chimiothérapie immunothérapie ?

Au début de l'immunothérapie antitumorale, la chimiothérapie et l'immunothérapie ont été étudiées séparément ou au mieux comparées dans les essais cliniques. L'hypothèse qu'il existe une relation additive ou bien synergique entre chimiothérapie et immunothérapie n'est apparue que plus tard. En effet la chimiothérapie était considérée comme immunodépressive et de ce fait n'était pas l'alliée privilégiée des traitements immuno-modulateurs. Aujourd'hui, la perspective d'une association ou bien d'une optimisation des séquences de traitement chimiothérapie-immunothérapie est au centre des perspectives. [45]

#### II-3-2-1 : Principe de la mort cellulaire immunogène (MCI)

La mort cellulaire immunogène (MCI), par opposition à l'apoptose ou la nécrose, est une mort cellulaire qui déclenche une réponse immunitaire contre les cellules tumorales. [46] Certaines chimiothérapies dites immunogènes (oxaliplatine, doxorubicine, cyclophosphamide) sont capables d'induire cette MCI. De même que la radiothérapie. [47]

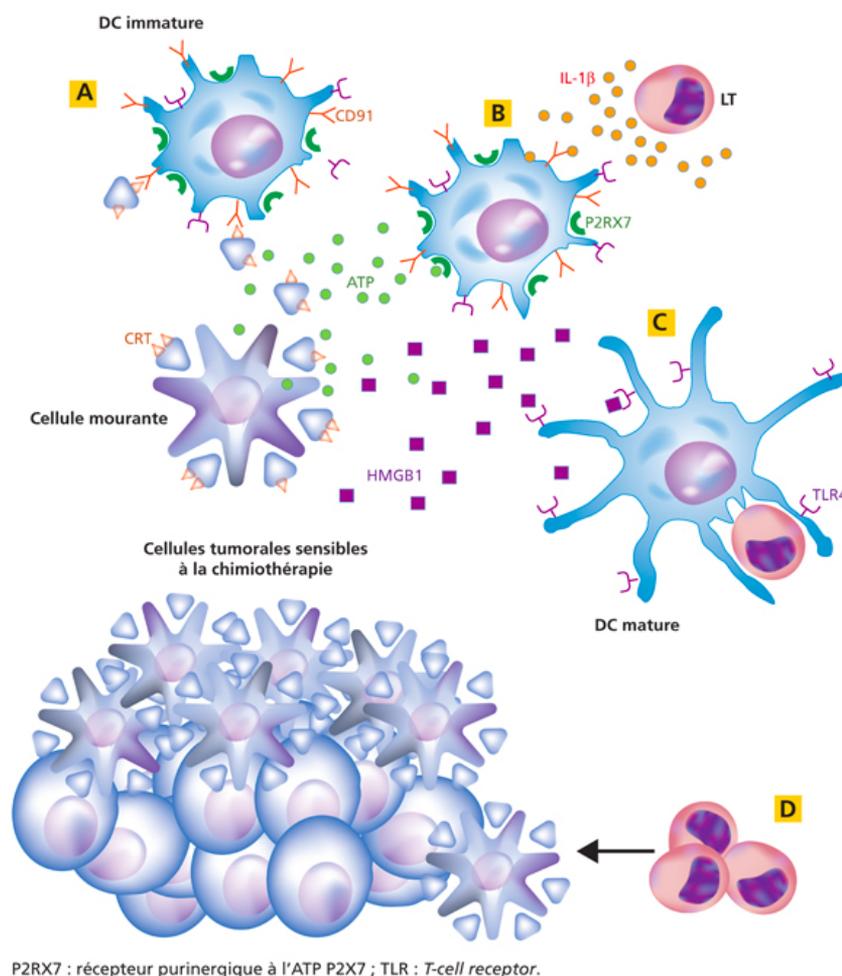
L'immunogénicité induite par la MCI est médiée par une molécule, la calréticuline. Lors de la MCI, le réticulum endoplasmique est soumis à un stress qui induit la translocation de la calréticuline à la membrane des cellules tumorales mourantes. La calréticuline reconnue par les cellules dendritiques favorise la phagocytose des cellules tumorales et ainsi la présentation des antigènes aux lymphocytes T et l'activation lymphocytaire. [48]

Un deuxième signal est nécessaire pour maintenir l'immunogénicité. Il consiste au relargage d'ATP par les cellules tumorales mourantes qui subissent un phénomène d'autophagie [49]. L'ATP relargué en se fixant au récepteur P2RX7 des cellules dendritiques permet leur recrutement au site de la tumeur et l'excrétion d'IL-1 $\beta$  qui permet l'activation des lymphocytes T. [50]

Le troisième signal nécessaire à l'immunogénicité post-chimiothérapie est l'émission de la molécule HMGB1 par les cellules mourantes. L'HMGB1 se fixe au récepteur TLR4 exprimé par les cellules dendritiques et favorise leur maturation et la présentation antigénique. [51]

L'ensemble de ces 3 signaux est nécessaire à une réponse immunogène post-chimiothérapie. Les lymphocytes T activés vont alors attaquer les cellules tumorales restées intactes suite à la chimiothérapie. [21]

Le schéma ci-dessous illustre la MCI induite par la chimiothérapie. A/ exposition de la calréticuline par les cellules exposées à la chimiothérapie, favorisant la phagocytose par les cellules dendritiques. B/ Deuxième signal : relargage ATP. C/ Troisième signal : HMGB1 D/ Attaque des LT des cellules tumorales intactes.



**Figure 3 : Mécanisme de mort cellulaire immunogène (d'après F. Ghiringhelli M. Bruchard « La nouvelle immunothérapie des cancers) [21]**

Il y aurait donc un effet synergique à associer chimiothérapie immunogène induisant une réponse immunitaire au sein de la tumeur et inhibiteurs du checkpoint qui lèvent la régulation négative immunitaire. Cette synergie a été démontrée chez la souris. Des essais sont actuellement en cours chez l'Homme. [52]

### II-3-2-2 : Elimination des cellules immunodépressives

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont une sous-population spécifique des LT CD4. Ils ont un rôle dans la tolérance immunitaire, notamment la tolérance au soi, et sont impliqués dans de nombreuses maladies auto-immunes. Ils ont la capacité d'inhiber l'activation lymphocytaire grâce à la production de cytokines immunosuppressives (IL-10, IL-35, TGF- $\beta$ ) et par interception de l'IL-2 par le récepteur CD25. [53]

Le cyclophosphamide est une chimiothérapie connue pour, à faible dose, inhiber les fonctions immunosuppressives des LTrég. D'autres chimiothérapies de la famille des taxanes, le paclitaxel et le docétaxel sont également capables d'éliminer les LTrég. [54] [55]

Une chimiothérapie métronomique pourrait diminuer le nombre de cellules immunosuppressives au sein du micro-environnement tumoral. La combinaison d'une chimiothérapie métronomique et d'inhibiteur du chekpoint immunitaire permettrait ainsi une action synergique pour améliorer la réponse immunitaire antitumorale. [56]

### II-3-2-3 : Action sur les cellules myéloïdes suppressives (MDSC)

Les MDSC sont des cellules myéloïdes immatures capables d'inhiber les fonctions des lymphocytes T. Elles sont particulièrement présentes chez les patients atteints d'un cancer et peuvent être à l'origine d'une inefficacité de l'immunothérapie. [57] Les cellules tumorales induisent une prolifération des MDSC et une activation de leurs fonctions immunosuppressives. L'expansion et l'accumulation des MDSC par les cellules tumorales se font par la production de facteur soluble notamment GM-CSF. L'activation préalable des MDSC est indispensable. Elle est possible grâce à différentes voies, initiées par la production de facteurs tels  $\text{INF}\gamma$ , l'IL-4 par les cellules tumorales et les cellules du stroma tumoral. [58]

Les MDSC activées exercent leurs fonctions immunosuppressives par production d'arginase 1, diminuant la quantité de L-arginine disponible pour la génération d'une partie du complexe TCR (CD3 $\zeta$ ). Cette anomalie métabolique a pour conséquence une perte fonctionnelle et une inhibition de la prolifération des lymphocytes T. Les MDSC produisent également des espèces réactives de l'oxygène responsables d'un stress oxydatif supprimant la réponse des LT CD8. [59]

Trois molécules de chimiothérapie ont montré un effet contre les effets immunosuppresseurs des MDSC : la doxorubicine [60], la gemcitabine [61] et le 5-fluoro-uracile [62]. Les taux de MDSC après ces chimiothérapies régressent significativement. Cette sensibilité des MDSC à ces molécules est due à la faible expression de 2 protéines : la thymidylate synthase et la cytidine déaminase [21].

#### II-3-2-4 : Les essais cliniques évaluant la chimiothérapie combinée à l'immunothérapie.

Plusieurs essais cliniques ont testé l'efficacité de la Chimiothérapie combinée à l'ImmunoThérapie (CIT). C'est le cas de KEYNOTE-021 étude multicentrique contrôlée de phase II évaluant l'association pembrolizumab plus carboplatine/pémétréxed à la chimiothérapie seule.

Un taux de réponse significativement supérieur a été observé chez les patients traités par CIT (55%) comparé au groupe contrôle (29%). La survie sans progression était de 16 mois pour le groupe CIT et de 6 mois pour le groupe contrôle. [63] Ces résultats ont conduit à l'autorisation par la FDA du pembrolizumab en association à une chimiothérapie, en première ligne des CBNPC métastatiques indépendamment de l'expression de PD-L1. [64] Pour le moment, cette indication n'est pas dans l'AMM européenne du pembrolizumab.

Le nivolumab a également été étudié en combinaison à la chimiothérapie. Dans CHECKMATE-012, un essai clinique de phase 1, le nivolumab a été testé en association avec la gemcitabine/cisplatine, le pémétréxed/cisplatine et le paclitaxel/carboplatine. Comparés au taux de réponse historique du nivolumab en monothérapie (23 %), les taux de réponse étaient significativement supérieurs en association à la chimiothérapie (respectivement 33 %, 47 % et 43 %). [65]

Un essai de phase III est actuellement en cours (CHECKMATE-227) pour évaluer le nivolumab en combinaison avec une chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints d'un CBNPC. [66]

L'autorisation par la FDA du pembrolizumab en première ligne du CBNPC métastatique en association avec la chimiothérapie ouvre la perspective pour d'autres CIT. [64]

### II-3-3 : L'immunothérapie en première ligne ?

L'immunothérapie dans la prise en charge actuelle des cancers est majoritairement une stratégie de deuxième ligne. De nombreuses études tentent de démontrer la place de l'immunothérapie en première ligne.

C'est le cas de l'étude KEYNOTE-024, qui étudie la place du pembrolizumab en 1ère ligne en monothérapie chez des patients sélectionnés ( $PD-L1 \geq 50\%$ ) atteints d'un CBNPC et dont les résultats positifs ont conduit à l'extension d'AMM en première ligne des CBNPC en janvier 2017. [13]

Deux études ont tenté de montrer la place du nivolumab en monothérapie en 1ère ligne du CBNPC : CHECKMATE-012 et CHECKMATE-026. Aboutissant à des résultats contraires, le nivolumab n'a actuellement pas d'indication en première ligne. L'étude de phase III CHECKMATE-227 étudie la meilleure stratégie d'administration du nivolumab : en monothérapie, associé à l'ipilimumab et associé à la chimiothérapie. [67]

PARTIE III :

ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DU  
NIVOLUMAB DANS LE CBNPC AU CHU DE TOULOUSE ET  
IUCT-O

### **III-1 Introduction - Objectif**

L'arrivée sur le marché des anti-PD1 dans la prise en charge du CBNPC a été accueillie comme une révolution élargissant les possibilités thérapeutiques. Cependant, leurs utilisations massives et rapides en pratique courante reposent seulement sur un nombre limité d'études cliniques. Peu de référentiel existe quant au positionnement de ces molécules dans la stratégie thérapeutique : chez quels patients initier le traitement ? À quel moment dans la prise en charge ? Autant de questions non clairement définies.

Trois ans après l'obtention de la première AMM du nivolumab (Opdivo®) dans le CBNPC, il est important de voir si l'utilisation en pratique confirme les résultats des essais cliniques, et s'il en ressort un profil de patient qui bénéficie le plus du nivolumab.

L'objectif principal de notre étude est ainsi de dresser un état des lieux de l'utilisation du nivolumab en pratique clinique dans le traitement du CBNPC : population traitée, données de toxicité et bénéfices cliniques observés comparés à ceux publiés dans les essais cliniques de référence.

L'objectif secondaire est d'appréhender la place du nivolumab dans la stratégie de prise en charge du CBNPC : le positionnement en 2<sup>ème</sup> ligne du nivolumab, une possible influence de la chimiothérapie antérieure mais aussi une potentielle influence du nivolumab sur la chimiothérapie de rechute post-nivolumab et enfin prévoir un profil de patient favorable à l'utilisation du nivolumab, .

### **III-2 : Analyse des données relatives au suivi des patients traités par nivolumab**

#### III-2-1 : Méthode

##### III-2-1-1 : Patients

Ont été inclus tous les patients traités par nivolumab en monothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus d'un CBNPC et ayant eu au moins une évaluation de la réponse tumorale ou décès. Les patients sont traités pour un CBNPC et sont suivis au CHU de Toulouse ou bien à l'IUCT-O.

##### III-2-1-2 : Schéma de l'étude

Le suivi des patients a été effectué grâce à une étude de cohorte rétrospective monocentrique. La première inclusion démarre au 21 mai 2015 et se termine au 31 décembre 2017. Le suivi est poursuivi deux mois supplémentaires, jusqu'au 1<sup>er</sup> mars 2018, afin qu'une première évaluation puisse avoir lieu. L'inclusion et le suivi des patients sont réalisés prospectivement afin d'éviter les biais de mémorisation, et l'analyse des données a été réalisée *a posteriori* en sous-groupe.

Trois critères d'efficacité sont évalués : le **taux de réponse (TxR)**, la **survie sans progression (SSP)**, et la **survie globale (SG)**.

Le **taux de réponse (TxR)** est défini comme le nombre de patient ayant eu une réponse objective sous nivolumab (réponse complète ou partielle) sur le nombre total de patients traités. La réponse est évaluée par le clinicien grâce à l'imagerie. Sont considérés comme répondeurs, les patients pour lesquels une diminution de taille d'au moins une des lésions principales est constatée.

La **survie sans progression (SSP)** correspond au temps entre l'initiation du nivolumab et la progression de la maladie ou le décès. La progression de la maladie est évaluée par le clinicien grâce à l'imagerie. Sont considérés comme progresseurs, les patients pour lesquels une augmentation de taille confirmée d'au moins une lésion principale est constatée.

La **survie globale (SG)** correspond au temps entre l'initiation du nivolumab et le décès du patient.

Si, à la date de point, aucun décès n'est constaté ou bien aucune évaluation n'est réalisée, alors les données ont été censurées.

Deux critères de toxicité sont évalués : le nombre de patient ayant présenté **au moins une toxicité tous grades confondus** et le nombre de patient ayant présenté **au moins une toxicité cliniquement pertinente** définie par la nécessité d'arrêter le traitement anti-PD1, ou ayant conduit à une hospitalisation ou bien considérée comme invalidante par le clinicien.

#### **Analyses statistiques :**

L'analyse des données de survie a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier.

La recherche des facteurs influençant la survie a été réalisée grâce au modèle à risque proportionnel de COX. Les facteurs ayant une influence significative ( $p < 0,2$ ) sur la survie sélectionnés lors d'une analyse univariée ont été associés dans un modèle multivarié pour ne conserver que les facteurs significatifs ( $p < 0,05$ ) par délétion successive.

L'analyse des données a été réalisée sur la population générale puis dans un second temps en sous-groupe.

Les données ont été analysées grâce au logiciel R version 3.3.1.

### III-2-1-3 : Recueil des données

Dès initiation d'une première cure de nivolumab dans l'indication CBNPC, un premier recueil de données est réalisé. Les données sont renseignées dans un tableau Excel<sup>®</sup> par le pharmacien senior ou l'interne en pharmacie de manière prospective grâce aux logiciels de validation pharmaceutique de routine (Chimio<sup>®</sup>, Orbis<sup>®</sup>, DPI<sup>®</sup>).

Les données sont de nature :

- administratives : numéro de dossier, nom, prénom, établissement
- démographique : date de naissance, âge à la première cure, sexe
- physiologique : taille, poids
- pathologique : date de diagnostic, histologie, classe TNM, stade clinique, score OMS, mutations, métastases, sites métastatiques
- pharmacologique : date de la première cure, dose à la première cure, ligne de traitement, traitements antérieurs, caractère réfractaire de la chimiothérapie précédant le nivolumab défini par une progression de la maladie dès la première évaluation

Lorsqu'une nouvelle cure est prescrite, le pharmacien ou l'interne en charge de la validation de la prescription, renseigne dans le tableau Excel<sup>®</sup> une fiche de saisie de la cure en cours. (**Annexe 3**).

Les données à renseigner sont relatives :

- au traitement : date de la cure, dose préparée
- à la survie sans progression : date d'évaluation scannographique, conclusion scannographique, date d'évaluation clinique, conclusion clinique, sites de progression (si progression)
- à la survie globale : date de dernière nouvelle, conclusion dernière nouvelle
- à la toxicité : date de toxicité, type de toxicité tous grades, type de toxicité grave
- à l'arrêt du traitement : date de dernière cure avant arrêt, motif d'arrêt, traitement après progression

Rétrospectivement l'ensemble des données saisies a été vérifié. Lorsque des données étaient manquantes elles ont été renseignées *a posteriori*. Ont également été recherchés *a posteriori* : la meilleure réponse observée (MRO), la date d'évaluation de la MRO, le délai d'obtention de la MRO, la date de première cure de la ligne précédant le nivolumab, la date de survie sans progression de cette ligne et la réponse à la chimiothérapie précédant et suivant le nivolumab.

## III-2-2 : Résultats

### III-2-2-1 : Caractéristiques des patients traités

Lors de notre étude, 281 patients ont initié un traitement par nivolumab. La majorité des patients inclus sont des **hommes**, d'âge médian **62 ans** et sont **fumeurs**.

La plupart des patients sont traités en **2<sup>ème</sup> ligne** pour un CBNPC métastatique (**stade IV**), une minorité présente une forme localement avancée (stade IIIB). L'histologie principale est **non épidermoïde**.

L'état de santé médian des patients traités, évalué par le score de performance de l'OMS, est de **1**. Ce score définit l'état d'activité physique du patient comme «diminué mais ambulatoire et capable de mener un travail». D'un point de vue immunohistochimique, la majorité des patients ne présente pas de mutation activatrice de l'EGFR et le statut PD-L1 est majoritairement inconnu. (**Tableau 1**)

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'instauration du nivolumab (n=281)**

---

<b>Sexe -no (%)</b>	
Homme	169 (60,1)
Femme	112 (39,9)
<b>Age -années</b>	
Médiane	62
Ecart interquartile	56-69
+ 75 ans (n)	23
<b>Poids-kg</b>	
Médiane	67
Ecart interquartile	58-77
<b>IMC-kg/m<sup>2</sup></b>	
Médiane	23,3
Ecart interquartile	20,2-26,6
<b>Stade -no (%)</b>	
IIIB	27 (9,6)
IV	254 (90,4)
<b>Score OMS -no (%)</b>	
0	52 (18,5)
1	191 (68,0)
2	29 (10,3)
3	7 (2,5)
4	2 (0,70)
<b>Fumeur-no (%)</b>	
Actuel/ancien	239 (85,1)
Non-fumeur	29 (10,3)
Inconnu	13 (4,6)
<b>Histologie -no (%)</b>	
Epidermoïde	62 (22,1)
Non épidermoïde	219 (77,9)
<b>Ligne de traitement -no (%)</b>	
2	157 (55,9)
3	90 (32,0)
4 et plus	34 (12,1)
<b>Statut EGFR muté -no (%)</b>	
Oui	14 (5,0)
Non	187 (66,5)
Inconnu	80 (28,5)
<b>Score PDL1 -no (%)</b>	
0	39 (13,9)
]0;100[	28 (10)
100	6 (2,10)
Inconnu	208 (74,0)

### III-2-2-2 : Description des modalités de traitement

#### III-2-2-2-1 : Ligne de traitement antérieur au nivolumab

Une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine est retrouvée chez la majorité des patients (96,4%). Une minorité de patient a initié un ITK en première ligne (2,49%). Un patient a été traité en première ligne par un anti-angiogénique inhibiteur d'intégrines  $\alpha$  et  $\beta$ , le cilengitide, dans le cadre d'un essai clinique. Et enfin 2 patients ont reçu une monothérapie en première ligne (pémétréxed et vinorelbine). (**Tableau 2**)

**Tableau 2 : Ligne de traitement antérieur au nivolumab**

#### Traitement de 1ère ligne -no (%)

---

sels de platine + pémétréxed	103 (36,6)
sels de platine + pémétréxed + bevacizumab	37 (13,2)
sels de platine + vinorelbine	72 (25,6)
sels de platine + vinorelbine + bevacizumab	1 (0,36)
sels de platine + paclitaxel	23 (8,2)
sels de platine + paclitaxel + bevacizumab	3 (1,07)
sels de platine + paclitaxel + veliparib	3 (1,07)
sels de platine + docétaxel	7 (2,5)
sels de platine + gemcitabine	15 (5,3)
sels de platine + gemcitabine + bevacizumab	1 (0,36)
sels de platine + etoposide	5 (1,8)
sels de platine + cetuximab	1 (0,36)
vinorelbine	1 (0,36)
pémétréxed	1 (0,36)
ITK (erlotinib, crizotinib, gefitinib, afatinib)	7 (2,5)
cilengitide	1 (0,36)

---

#### III-2-2-2-2 : Ligne de traitement postérieur au nivolumab

Après arrêt du nivolumab, le traitement principal initié est une chimiothérapie de rattrapage (33,8 %). L'autre groupe majoritaire de patient ne reçoit pas de traitement postérieur pour cause de décès (17,4 %) ou mise en place de soins de support (14,9 %). (**Tableau 3**)

**Tableau 3 : Ligne de traitement postérieur au nivolumab****Traitement post-nivolumab -no (%)**

---

chimiothérapie	95 (33,83)
vinorelbine	28 (9,97)
docétaxel	29 (10,3)
gemcitabine	15 (5,35)
pémétréxed	10 (3,56)
paclitaxel	6 (2,14)
paclitaxel + bevacizumab	4 (1,43)
carboplatine + gemcitabine	1 (0,36)
carboplatine + gemcitabine + bevacizumab	1 (0,36)
carboplatine + etoposide	1 (0,36)
ITK	9 (3,20)
abemaciclib (essai JBPK)	4 (1,43)
nivolumab + AntiLag3	1 (0,36)
radiothérapie	8 (2,86)
pause thérapeutique	5 (1,79)
aucun (décès)	49 (17,4)
aucun (perdu de vue)	4 (1,43)
soins de support	42 (14,9)
aucun (en cours) ou non encore initié	64 (22,8)

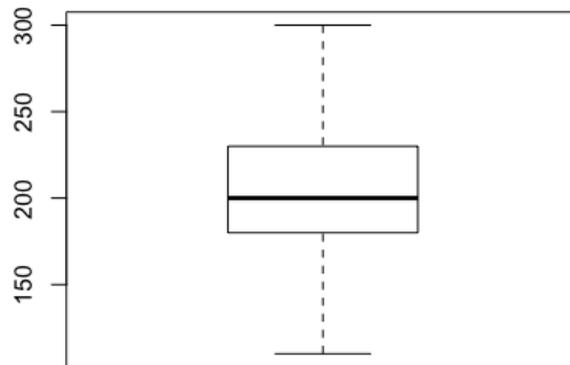
---

**III-2-2-2-3 : Doses prescrites**

Selon les recommandations de l'AMM européenne en vigueur lors de notre étude, le nivolumab a été prescrit à une posologie de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Un espacement des cures est observé chez certains patients stabilisés sous nivolumab. La dose médiane observée par cure au cours de l'étude est de 200 mg. (**Figure 4**)

Depuis mai 2018, une mise à jour de l'AMM européenne du nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) préconise dorénavant une posologie standard de 240 mg toutes les 2 semaines dans l'indication CBNPC. [11]

**Figure 1: Dose médiane**



**Figure 4 : Répartition de la dose médiane de nivolumab**

#### III-2-2-2-4 : Durées de traitement et de suivi

La durée médiane de suivi des patients de l'étude est de **7,03 mois**. La durée médiane de traitement est quant à elle de **1,7 mois**. A la date de point, la médiane de cure réalisée est de **3,6 cures** par patient.

La cause principale d'arrêt du nivolumab au cours de l'étude était la progression de la maladie.

**(Tableau 4)**

**Tableau 4: Description des durées de traitement et de suivi**

---

**Durée du suivi -mois**

Minimale	0,03
Médiane	7,03
Maximale	32,4

**Durée du traitement -mois**

Minimale	0,033
Médiane	1,7
Maximale	31,9

**Motifs d'arrêt du traitement -n (%)**

Progression/Décès	193 (68,7)
Toxicité/AEG	29 (10,3)
Pause thérapeutique	9 (3,2)
Perdu de vue	1 (0,35)
Stabilité	7 (2,5)
Réponse	1 (0,35)
En cours de traitement	41 (14,6)

---

### III-2-2-3 : Données de toxicité

Tous grades confondus, les toxicités les plus fréquemment retrouvées sont **l'asthénie** (37,7 %), **les toxicités respiratoires** (24,2 %), **les toxicités cutanées** (23,8 %), **les toxicités digestives** (23,5 %) et **les toxicités endocriniennes** (16,4 %).

Au cours de notre étude, **52,7 %** des patients présenteront une toxicité tous grades confondus et **11,7 %** des patients présenteront une toxicité cliniquement pertinente. Toxicité cliniquement pertinente définie comme ayant entraînée une hospitalisation, un arrêt de traitement ou bien une toxicité jugée invalidante par le clinicien.

Les toxicités cliniquement pertinentes les plus fréquemment observées sont **les toxicités respiratoires** (2,49 %), **les toxicités digestives** (2,14 %) et **les toxicités endocriniennes** (1,77 %).

24 patients, soit **8,54 %** des patients, ont nécessité l'arrêt du traitement pour cause de toxicité.

**(Tableau 5)**

**Tableau 5: Description des toxicités au cours du traitement par nivolumab****Types de toxicités tous grades confondus -nombre de patients (%)**

Asthénie	106 (37,7)
Tox. respiratoires (dyspnée, toux, pneumopathie)	68 (24,2)
Tox. cutanées (prurit, rash, érythème)	67 (23,8)
Tox. digestives (diarrhée, nausées, vomissements, anorexie)	66 (23,5)
Tox. endocriniennes (dysthyroïdies)	46 (16,4)
Tox. rhumatologiques (arthralgie)	26 (9,3)
Tox. hématologiques (anémie, thrombopénie)	20 (7,1)
Tox. rénales (insuffisance rénale)	15 (5,3)
Tox. neurologiques (paresthésie)	11 (3,9)
Tox. hépatiques (cytolyse, cholestase)	10 (3,6)
Tox. cardiaques (tachycardie)	2 (0,7)

**Toxicités cliniquement pertinentes (grade 3-4) -nombre de patients (%)**

33 (11,7)

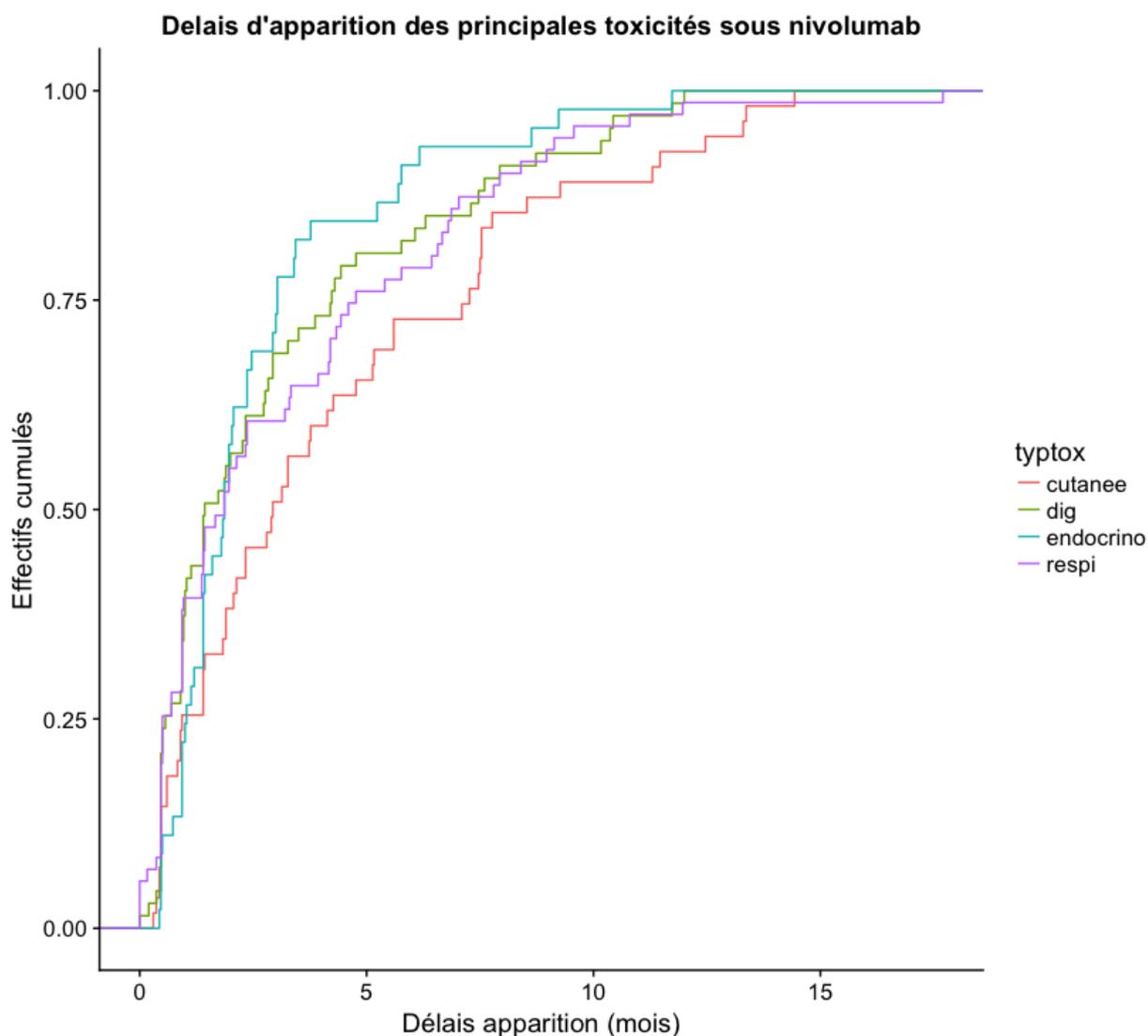
**Type de toxicité cliniquement pertinentes (grade 3-4) – nombre de patients (%)**

Asthénie	3 (1,07)
Tox. respiratoires (dyspnée, toux, pneumopathie)	7 (2,49)
Tox. digestives (diarrhée, nausées, vomissements)	6 (2,14)
Tox. cutanées (prurit, rash, érythème)	3 (1,07)
Tox. endocriniennes (dysthyroïdies)	5 (1,77)
Tox. rhumatologiques (arthralgie)	1 (0,26)
Tox. hématologiques (anémie, thrombopénie)	4 (1,42)
Tox. rénales (insuffisance rénale)	2 (0,71)
Tox. hépatiques (cytolyse, cholestase)	3 (1,07)
Tox. cardiaques (tachycardie)	1 (0,36)

**Toxicité ayant conduit à l'arrêt du traitement -nombre de patient (%)**

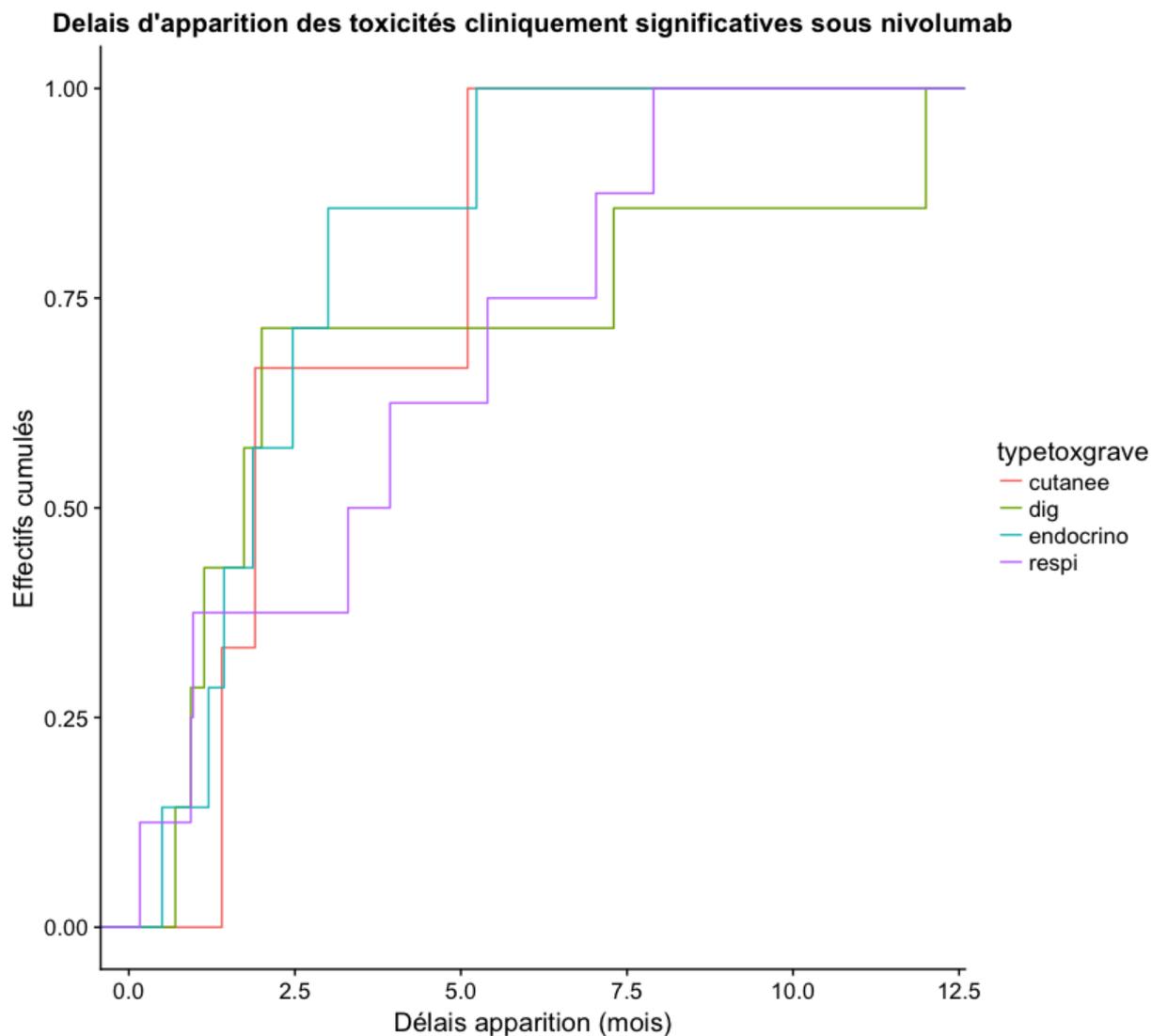
24 (8,54)

Concernant la cinétique d'apparition des principales toxicités retrouvées sous nivolumab, la majorité des patients développe une toxicité dans les 5 premiers mois. Les délais d'apparition médians sont respectivement de **2,93 mois** pour les toxicités cutanées, **1,43 mois** pour les toxicités digestives, **1,87 mois** pour les toxicités endocriniennes et **1,87 mois** pour les toxicités respiratoires. Cependant, des toxicités retardées sont observées entre **10 et 15 mois**. (Figure 5)



**Figure 5 : Représentation des délais d'apparition des principales toxicités sous nivolumab**

Il en est de même pour les toxicités cliniquement pertinentes (classées grade 3-4). Les délais d'apparition médians sont respectivement de **1,65 mois** pour les toxicités cutanées, **1,13 mois** pour les toxicités digestives, **2,17 mois** pour les toxicités endocriniennes et **3,19 mois** pour les toxicités respiratoires (Figure 6)

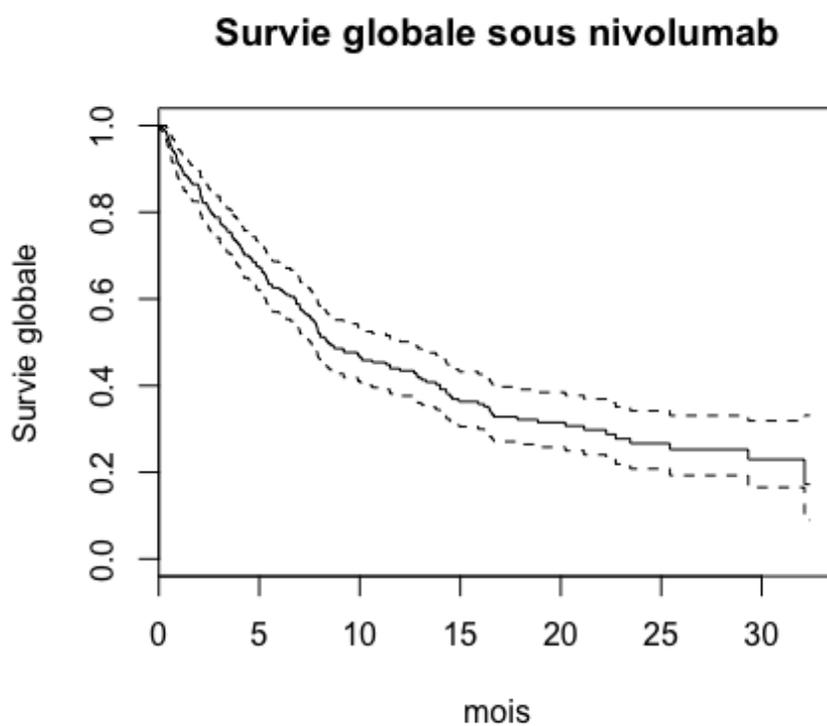


**Figure 6 : Représentation des délais d'apparition des toxicités cliniquement pertinentes sous nivolumab.**

### III-2-2-4 : Données d'efficacité

#### III-2-2-4-1 : Survies globales

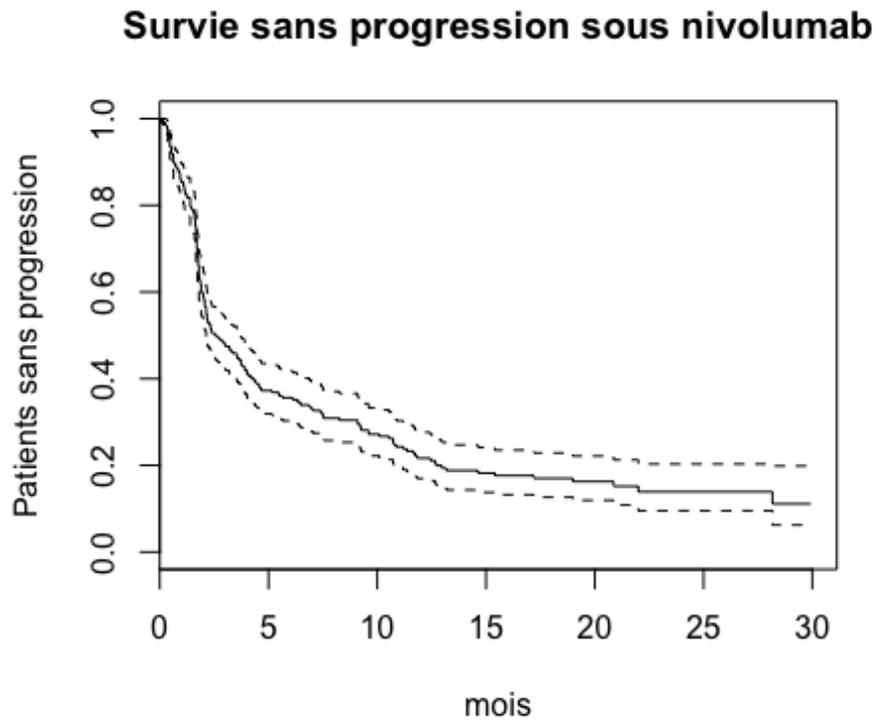
La médiane de survie globale observée chez les patients de notre étude traités par nivolumab (n=281) est de **8,4 mois** (IC 95 % [7,87-12,7]). (**Figure 7**)



**Figure 7 : Courbe de survie globale sous nivolumab**

### III-2-2-4-2 : Survies sans progression

La médiane de survie sans progression observée chez les patients traités par nivolumab (n=281) est de **2,60 mois** (IC 95 % [2,13-3,73]). **(Figure 8)**



**Figure 8 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab**

### III-2-2-4-3 : Type de réponse observée

Le taux de réponse au nivolumab dans la population totale de notre étude (n=281) est de **19,2 %**. Il s'agit rarement de réponse complète (1,42 %) mais en majorité de **réponse partielle** (17,8 %).

Le délai médian d'observation d'une réponse partielle est de **1,92 mois** et celle d'une réponse complète est de **2,02 mois**. (Tableau 6)

**Tableau 6 : Types de réponses observées sous nivolumab**

---

<b>Meilleure réponse observée -n (%)</b>	
Réponse complète	4 (1,42)
Réponse partielle	50 (17,79)
Maladie stable	66 (23,48)
Réponse dissociée	2 (0,71)
Progression	159 (56,6)
<b>Patients ayant une réponse objective -n</b>	<b>54</b>
<b>Taux de Réponse (TxR) %</b>	<b>19,2</b>
<b>Délai médian de réponses -mois</b>	
Réponse complète	2,02
Réponse partielle	1,92

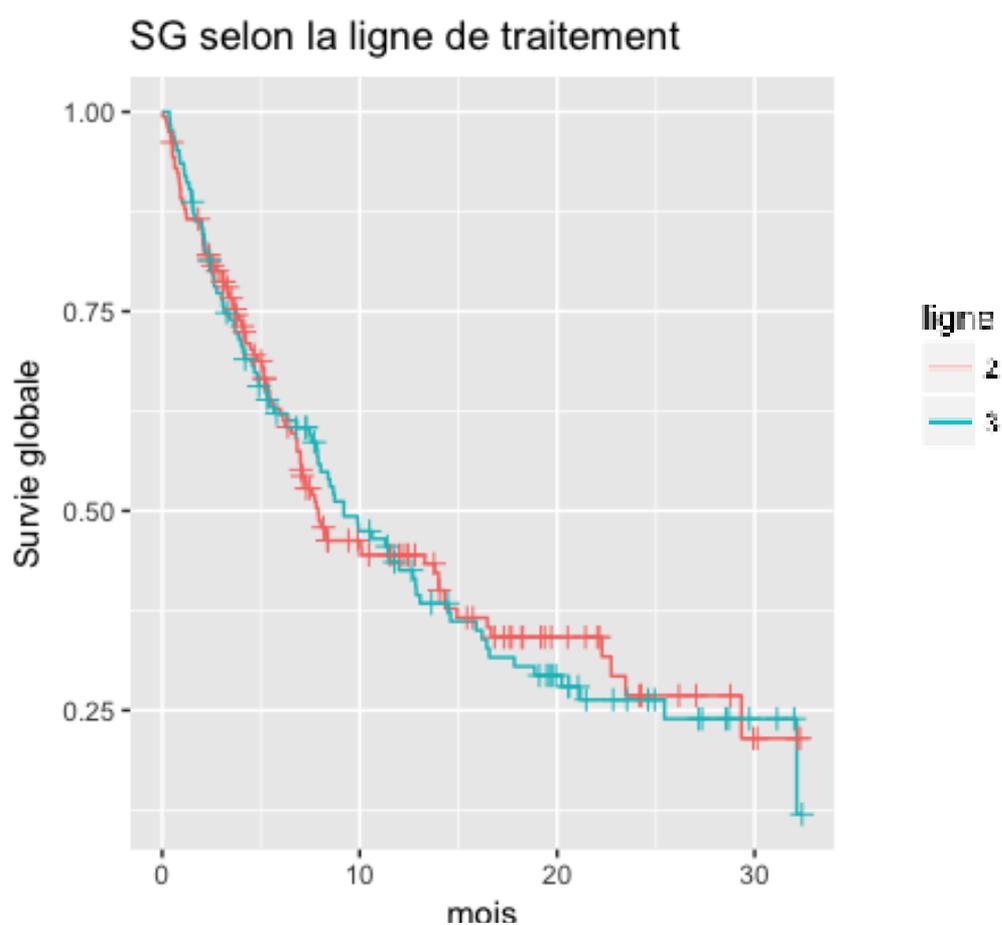
---

### III-2-2-5 : Analyse descriptive en sous-groupe

#### III-2-2-5-1 : Par ligne de traitement

##### Survie globale

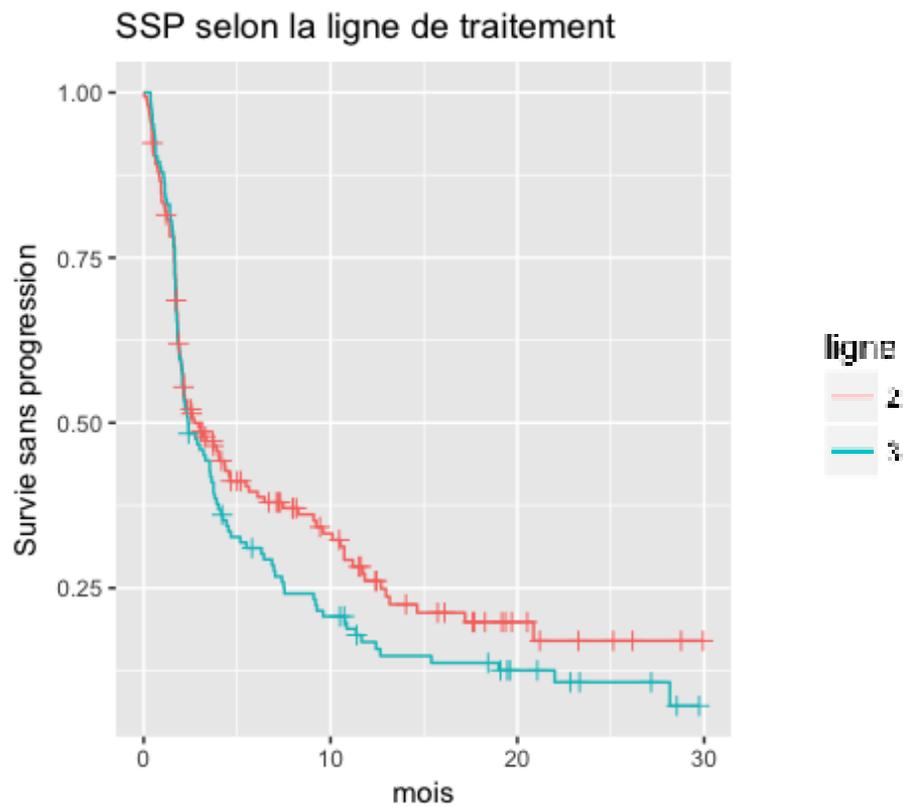
Les médianes de survie globale sont respectivement de **7,9 mois** (IC 95 % [6,83-14,00]) pour les patients traités en 2<sup>ème</sup> ligne (n=157) et de **9,20 mois** (IC 95 % [7,83-12,87]) pour les patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (n=124). (**Figure 9**)



**Figure 9 : Courbe de survie globale sous nivolumab selon la ligne de traitement**

## Survie sans progression

Les médianes de survie sans progression sont respectivement de **2,93 mois** (IC 95 % [2,13-4,63]) pour les patients traités en 2<sup>ème</sup> ligne (n=157) et de **2,38 mois** (IC 95 % [2,03-3,73]) pour les patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (n=124). (**Figure 10**)



**Figure 10 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab selon la ligne de traitement**

## Réponse au nivolumab

Le TxR des patients traités en 2<sup>ème</sup> ligne est de **15,9 %** (n=25).

Le TxR des patients traités en 3<sup>ème</sup> ligne et plus est de **23,4 %** (n=29).

### III-2-2-5-2 : Selon la séquence de traitement

Afin d'évaluer l'influence entre chimiothérapie et immunothérapie, sont sélectionnés les patients traités en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne ayant reçu la séquence de traitement : chimiothérapie-nivolumab-chimiothérapie (n=65).

Les TxR au nivolumab ainsi que les TxR à la chimiothérapie précédant et suivant le nivolumab ont été analysés en prenant en considération le caractère réfractaire (n=16) ou non réfractaire (n=49) à la chimiothérapie précédant le nivolumab. **(Tableau 7)**

Les durées médianes de SSP sous chimiothérapie précédant et suivant le nivolumab ainsi que sous nivolumab ont également été observées selon le caractère réfractaire ou non à la chimiothérapie précédant le nivolumab. **(Tableau 8)**

**Tableau 7 : Taux de réponse (TxR) à la chimiothérapie antérieure / postérieure au nivolumab**

TxR- n (%)	TxR Chimio ante	TxR Nivo	TxR Chimio post
Non réfractaire (n=49)	24 (49,0)	8 (14,5)	11 (22,4)
Réfractaire (n=16)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)

Les patients non réfractaires ont un TxR à la chimiothérapie avant nivolumab inférieur au TxR après nivolumab.

Les patients réfractaires quant à eux, ne répondent pas non plus à la chimiothérapie suivant le nivolumab.

**Tableau 8 : Médianes de survie sans progression (SSP) à la chimiothérapie antérieure / postérieure au nivolumab**

SSP-mois	SSP Chimio ante	SSP Nivo	SSP Chimio post
Non réfractaire (n=49)	8,13 IC 95 % [6,7-9,8]	2,13 IC 95 % [1,8-3,63]	3,47 IC 95 % [2,10-4,27]
Réfractaire (n=16)	1,45 IC 95 % [1,13-2,77]	1,77 IC 95 % [1,6-4,33]	2,03 IC 95 % [1,33-7,00]

Les patients non réfractaires ont une médiane de SSP de chimiothérapie avant nivolumab supérieure à celle après nivolumab.

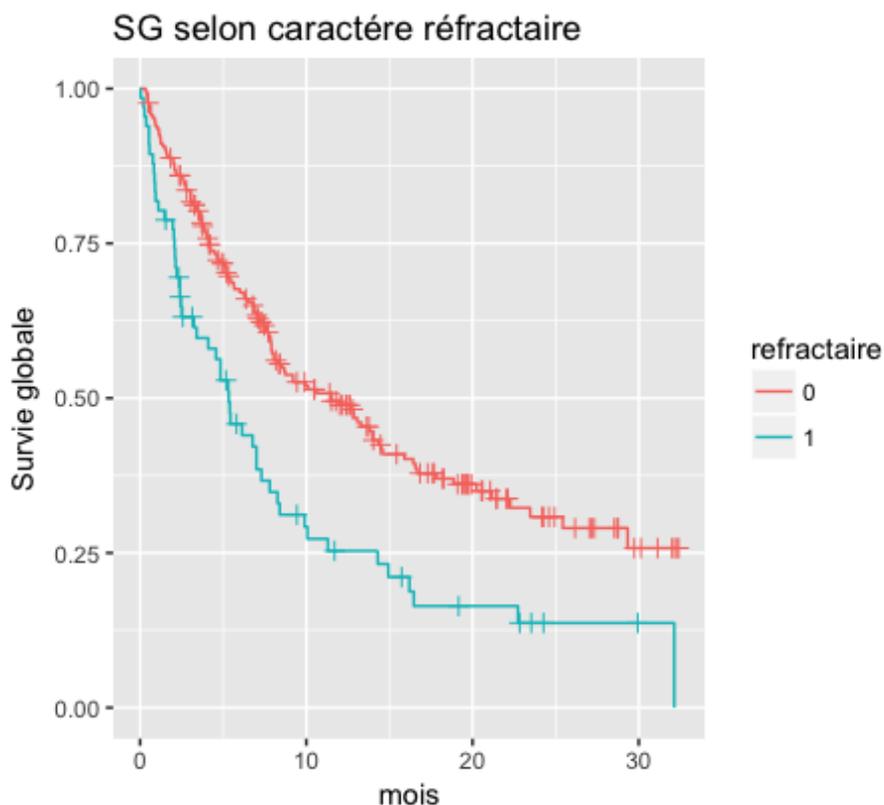
Les patients réfractaires ont une médiane de SSP de chimiothérapie avant nivolumab sensiblement identique à celle après nivolumab.

### III-2-2-5-3 : Selon le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédente

Les survies des patients ont été analysées quelle que soit la ligne de traitement selon leur caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab. On observe 215 patients non réfractaires et 66 patients réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab.

#### Survie globale

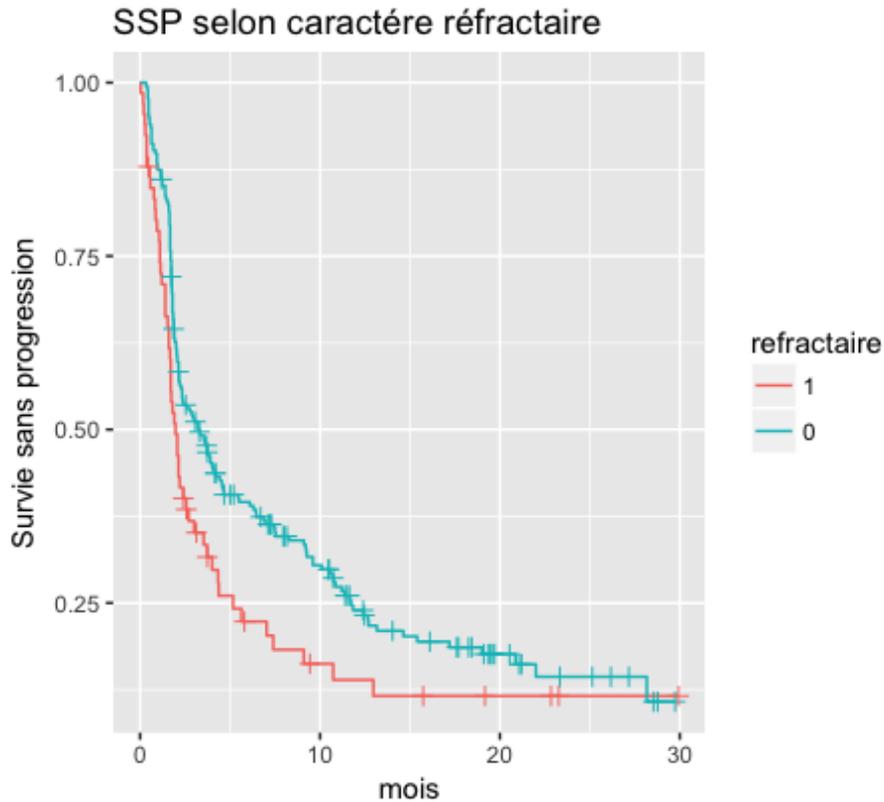
La médiane de survie globale des patients réfractaires (n=66) est de **5,33 mois** (IC 95 % [3,4-7,30]) et celle des patients non réfractaires (n=215) de **11,5 mois** (IC 95 % [8,03-14,5]). (**Figure 11**)



**Figure 11 : Courbe de survie globale selon le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab**

## Survie sans progression

La médiane de survie sans progression des patients réfractaires (n=66) est de **1,97 mois** (IC 95 % [1,67-3,53]) et celle des patients non réfractaires (n=215) est de **3,30 mois** (IC 95 % [2,17-4,53]). (**Figure 12**)



**Figure 12 : Courbe de survie sans progression selon le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab.**

## Réponse au nivolumab

Le TxR des patients réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab est de **12,3 %** (n=8).

Le TxR des patients non réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab est de **21,4 %** (n=46).

### III-2-2-6 : Modèles de régression univariés et multivariés

L'influence sur la survie de 11 variables explicatives a été analysée :

- la **dénutrition** (IMC < 18 vs IMC  $\geq$  18),
- le **surpoids** (IMC > 25 vs IMC  $\leq$  25)
- le **score OMS** ( $\leq$  1 vs > 1)
- le **sexe**
- le **stade** (IV vs IIIB)
- la **ligne** de traitement (2 vs > 2),
- le **tabac** (fumeur actif/sevré vs non-fumeur)
- la présence de **métastases cérébrales**
- l'**histologie** (épidermoïde vs non épidermoïde)
- le **caractère réfractaire** à la chimiothérapie précédant le nivolumab
- l'**âge** (< 75 ans vs  $\geq$  75 ans).

### III-2-2-6-1 : Des survies globales

En analyse univariée les covariables retrouvées comme associées à la survie globale des patients ( $p < 0,2$ ) sont : la **dénutrition**, le **surpoids**, le **score OMS**, le **stade**, le **tabac**, ainsi que le **caractère réfractaire**. (Tableau 9)

En analyse multivariée les covariables associées indépendamment à la survie globale des patients ( $p < 0,05$ ) sont : la **dénutrition** ainsi que le **caractère réfractaire**. (Tableau 9)

**Tableau 9 : Modèle à risque proportionnel de COX des survies globales**

Variables	Modèle univariée			Analyse multivariée (modèle final)		
	HR	IC 95 %	p	HR ajusté	IC 95 %	p
Dénutrition	1,973	[1,221 – 3,187]	0,0055	1,772	[1,092 – 2,875]	0,02053
Surpoids	0,770	[0,5616 – 1,055]	0,1			
Score OMS	1,397	[0,8987 – 2,172]	0,14			
Sexe	1,0802	[0,7967 – 1,464]	0,62			
Stade	1,751	[0,9735 – 3,148]	0,061			
Ligne de traitements	1,0257	[0,7614 – 1,382]	0,87			
Tabac	0,641	[0,583 – 1,173]	0,045			
Métastases cérébrales	1,211	[0,8571 – 1,71]	0,28			
Histologie	1,126	[0,7952 – 1,595]	0,5			
Caractère réfractaire	1,892	[1,363 – 2,625]	0,00014	1,812	[1,302 – 2,522]	0,00043
Age	1,0938	[0,633 – 1,89]	0,75			

Le caractère réfractaire est associé à une moins bonne survie (HR=1,812 ; IC95 % [1,302-2,522]), les patients réfractaires ont ainsi un risque de décès augmenté de 80 %.

Les patients avec un IMC inférieur à 18 ont également un risque de décès augmenté de plus de 77 % (HR=1,772 ; IC95 % [1,092-2,875]).

### III-2-2-6-2 : Des survies sans progression

En analyse univariée les covariables retrouvées comme associées à la survie sans progression ( $p < 0,2$ ) sont : le **score OMS**, le **stade**, la **ligne de traitement**, le **tabac**, la présence de **métastases cérébrales**, le **caractère réfractaire** ainsi que l'âge. (Tableau 10)

En analyse multivariée les covariables associées indépendamment à la survie sans progression ( $p < 0,05$ ) sont : le **tabac**, la présence de **métastases cérébrales**, le **caractère réfractaire** ainsi que l'âge. (Tableau 10)

**Tableau 10 : Modèle à risque proportionnel de COX des survies sans progressions**

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée (modèle final)		
	HR	IC 95 %	p	HR ajusté	IC 95 %	p
Dénutrition	1,275	[0,8036 - 2,022]	0,3			
Surpoids	0,9329	[0,7093 - 1,227]	0,62			
Score OMS	1,332	[0,9102 - 1,949]	0,14			
Sexe	1,159	[0,8836 - 1,521]	0,286			
Stade	1,762	[1,058 - 2,933]	0,029			
Ligne de traitement	1,219	[0,9344 - 1,59]	0,14			
Tabac	0,460	[0,3075 - 0,6882]	0,00016	0,481	[0,3214 - 0,7212]	0,00039
Métastases cérébrales	1,341	[0,9889 - 1,819]	0,059	1,571	[1,1425 - 2,1603]	0,00544
Histologie	0,9593	[0,6979 - 1,319]	0,8			
Caractère réfractaire	1,482	[1,089 - 2,018]	0,012	1,582	[1,1501 - 2,1757]	0,00480
Age	1,444	[0,899 - 2,319]	0,129	1,879	[1,1245 - 3,1387]	0,01604

Les fumeurs actifs ou sevrés ont un risque de progression diminué de 52 % (HR=0,481 ; IC95 % [0,3214-0,7212]).

La présence de métastases cérébrales augmente le risque de progression de 57 % (HR=1,571 ; IC95 % [1,1425-2,1603]).

Le caractère réfractaire augmente le risque de progression de 58 % (HR=1,582 ; IC95 % [1,1501-2,1757]).

Les patients âgés de plus de 75 ans ont un risque de progression augmenté de 88 % par rapport aux sujets jeunes (HR=1,879 ; IC95 % [1,1245-3,1387]).

## III-3 : Discussion

### III-3-1 : Comparaison à la littérature

#### III-3-1-1 : Patients

Le nombre de patients inclus dans notre étude est de 281. Ce chiffre se rapproche de certaines études cliniques de référence (CHECKMATE-017 [68] (n=135 patients sous nivolumab) et CHECKMATE-057 [69] (n=293 patients sous nivolumab)). Cependant, contrairement à notre étude, ces essais cliniques sont comparatifs.

Les patients de notre étude présentent un cancer localement avancé ou métastatique (stade IIIb et IV) pour lesquels un traitement par nivolumab est initié à partir de la deuxième ligne selon les recommandations de l'AMM européenne.

Notre population est comparable à celle des essais de référence en terme de sexe (homme), d'âge (62 ans), de score OMS (1), de stade (IV) et de consommation de tabac (fumeur). L'histologie principale dans notre étude est non épidermoïde, les essais cliniques de référence quant à eux différencient les épidermoïdes (CHECKMATE-017) des non épidermoïdes (CHECKMATE-057).

#### III-3-1-2 : Données d'efficacité

La médiane de survie sans progression de notre étude se rapproche de celles retrouvées dans les essais cliniques contrôlés de référence évaluant le nivolumab versus docétaxel. Ces essais cliniques ont inclus les patients selon leur histologie : CHECKMATE-017 évalue les épidermoïdes et CHECKMATE-057 les adénocarcinomes.

La médiane de survie sans progression est de **2,60 mois** (IC 95 % [2,13-3,73]) dans notre étude, elle est de **3,5 mois** (IC 95 % [2,1-4,9]) dans CHECKMATE-017 et de **2,3 mois** (IC 95 % [2,2-3,3]) dans CHECKMATE-057.

Le taux de réponse global est de **19,2 %** dans notre étude. Ce chiffre se rapproche des essais cliniques de référence. Il est de **20 %** dans CHECKMATE-017 et de **19 %** dans CHECKMATE-057.

### III-3-1-3 : Données de toxicité

Les pourcentages de toxicité sont semblables à ceux des essais cliniques de référence.

**52,7 %** des patients de notre étude présentent une toxicité tous grades confondus. Ce taux est de **69 %** dans CHECKMATE-057 et de **58 %** dans CHECKMATE-017. Cependant le nombre de données de toxicité recueillies en prospectif étant relativement important, ces données n'ont pas pu être contrôlées en analyse rétrospective. Il est probable que ce chiffre soit sous-estimé.

Les toxicités cliniquement significatives concernent **11,7 %** des patients de notre étude soit un taux légèrement supérieur par rapport aux essais cliniques de référence : **10 %** dans CHECKMATE-057 et **7 %** dans CHECKMATE-017.

Le profil de toxicité des essais CHECKMATE-017 et CHECKMATE-057 est similaire. Les toxicités tous grades confondus les plus représentées de ces essais étaient : l'**asthénie**, les **nausées**, l'**anorexie**. Les toxicités grade 3-4 les plus représentées étaient : l'**hypothyroïdie**, la **diarrhée**, les **manifestations cutanées** (prurit, rash, érythème) et les **pneumopathies**.

Les données de toxicité de notre étude se rapprochent de ces derniers résultats. L'**asthénie**, les **nausées**, l'**anorexie** font partie des toxicités tous grades confondus les plus rapportées. De même les **dysthyroïdies**, la **diarrhée** et les **manifestations cutanées** sont les toxicités cliniquement significatives les plus rapportées au cours de l'étude.

Cependant, une toxicité dans notre étude semble être plus représentée par rapport aux essais cliniques : la **toxicité respiratoire** (dyspnée, toux, pneumopathie).

Concernant les délais d'apparition des toxicités tous grades confondus, ils sont compris entre **1,43-2,93 mois** dans notre étude. Cette fourchette est moins étendue en comparaison des essais de référence : **0,07-4,1 mois** dans CHECKMATE-017 et **0,21-7,25 mois** dans CHECKMATE-057. Cette différence peut s'expliquer d'une part par des fréquences de suivi plus rapprochées lors des essais cliniques qui permettent de détecter précocement une éventuelle toxicité, et d'autre part, par le fait que notre recueil se limite aux toxicités pendant la durée de traitement sous nivolumab sans tenir compte de potentielles toxicités post-traitement.

Dans notre étude, **10,3 %** des patients ont dû stopper le nivolumab pour cause de toxicité et d'altération de l'état général. Ce chiffre est deux fois plus élevé que les essais cliniques de référence : **3 %** dans CHECKMATE-017 et **5 %** dans CHECKMATE-057. Ceci peut illustrer le fait que notre population est moins sélectionnée que lors des essais cliniques. Cette observation met en évidence la nécessité d'évaluer d'une part s'il existe des marqueurs prédictifs de toxicité et d'autre part le devenir des patients qui arrêtent le nivolumab pour toxicité.

### III-3-1-4 : Modalités de traitement

Conformément aux recommandations de prise en charge en première ligne métastatique, la majorité des patients a reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (96,4%), les patients présentant une addiction oncogénétique reçoivent un ITK.

Toujours selon les recommandations, après rechute sous nivolumab, la majorité des patients reçoit une mono-chimiothérapie de rattrapage (docétaxel).

Les doses prescrites correspondent aux recommandations en vigueur lors de notre étude (3 mg/kg toutes les 2 semaines), elles-mêmes identiques à celles des essais cliniques de référence. La dose médiane prescrite lors de l'étude (200 mg) s'avère être inférieure à celle nouvellement recommandée depuis mai 2018 (240 mg).

### III-3-1-5 : Conclusions

Nos données de survie en vie réelle sont superposables à celles retrouvées dans les essais cliniques contrôlés de référence. Ces résultats confortent la place du nivolumab dans la stratégie de prise en charge du CBNPC et son intérêt en pratique clinique.

Cependant, les faibles taux de réponse retrouvés, de même que dans les essais cliniques, ne font également que conforter l'incertitude quant au profil de patient pour lequel l'immunothérapie sera efficace.

Concernant les toxicités, elles se révèlent en effet moins nombreuses que sous chimiothérapie, mais sont tout de même à l'origine d'un certain nombre d'arrêts (temporaires ou définitifs) de l'immunothérapie.

### III-3-2 : Analyse des données d'efficacité en sous-groupes

#### III-3-2-1 : Selon la ligne de traitement

Notre étude ne permet pas d'évaluer s'il est préférable de positionner le nivolumab en 2<sup>ème</sup> ou en 3<sup>ème</sup> ligne, les patients ne sont certainement pas comparables (une maladie permettant un traitement par nivolumab en 3<sup>ème</sup> ligne est une forme de sélection). Toutefois l'absence de différence en termes de survie globale et de survie sans progression permet de confirmer que le nivolumab reste une option thérapeutique même en 3<sup>ème</sup> ligne.

#### III-3-2-2 : Selon la séquence de traitement

Notre étude se heurte à la même problématique quant à l'analyse d'un potentiel effet séquence de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. Seul un essai clinique contrôlé randomisé est susceptible de mettre en évidence un tel effet séquence.

Cependant en analyse descriptive, les médianes de SSP des chimiothérapies avant nivolumab ne sont pas améliorées après immunothérapie. De plus, aucun patient réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab n'a répondu à la chimiothérapie suivant le nivolumab.

#### III-3-2-3 : Etude des facteurs influençant la survie

En prenant comme variable expliquée la SG, seuls la dénutrition, le surpoids, le score OMS, le stade, le tabac et le caractère réfractaire sont sélectionnés en analyse univariée. Le sexe, la ligne de traitement, la présence de métastases cérébrales, l'histologie ainsi que l'âge ne sont pas statistiquement liés à la SG des patients de notre étude. Seuls le caractère réfractaire et la dénutrition sont retrouvés en analyse multivariée, ils sont indépendamment liés à la SG de nos patients.

Ainsi les **patients réfractaires** ont un risque augmenté de plus de 80 % de décès (HR=1,812 IC95 % [1,302-2,522]) et les patients avec un **IMC<18** ont un risque de décès augmenté de plus de 77 % (HR=1,772 IC95 % [1,092-2,875]).

En prenant comme variable expliquée la SSP, seuls le score OMS, le stade, la ligne de traitement, le tabac, la présence de métastases cérébrales et le caractère réfractaire sont sélectionnés en analyse univariée. La dénutrition, le surpoids, le sexe, l'histologie ainsi que l'âge ne sont pas statistiquement liés à la SSP des patients de notre étude. En analyse multivariée, seuls le caractère réfractaire, le tabac, la présence de métastases cérébrales et l'âge sont retrouvés. Ces variables sont indépendamment liés à la SSP de nos patients.

Ainsi les **fumeurs actifs ou sevrés** ont un risque de progression diminué de 52 % (HR=0,481 IC95 % [0,3214-0,7212]), la **présence de métastases cérébrales** augmente le risque de progression de plus de 57 % (HR=1,571 IC95 % [1,1425-2,1603]), le **caractère réfractaire** augmente le risque de progression de plus de 58 % (HR=1,582 IC95 % [1,1501-2,1757]) et les patients **âgés de plus de 75 ans** ont un risque de progression augmenté de 88 % par rapport aux sujets jeunes (HR=1,879 ; IC95 % [1,1245-3,1387]).

L'effet péjoratif sur la survie d'un IMC faible peut être le reflet de l'impact d'un état général altéré non mis en évidence par le score OMS qui peut-être d'une évaluation subjective. Cela pose également la question de l'adaptation de dose : l'adaptation de la dose au poids expose ces patients à un sous-dosage, ces patients devraient donc bénéficier de la modification de posologie par le passage en dose fixe.

L'effet que nous observons du tabagisme sur la survie sans progression est en cohérence avec l'hypothèse d'un effet de la charge mutationnelle sur la réponse dont l'effet sur la réponse aux anti PD-1 a été décrit. [70]

Les patients avec métastases cérébrales actives étaient exclus des essais cliniques. Ces essais n'avaient alors pas démontrés de réponse intracrânienne de l'utilisation de l'immunothérapie. Nos observations confirment le caractère péjoratif de ces métastases. Actuellement des études sont en cours afin d'évaluer la réponse intracrânienne des checkpoints immunitaires et de définir la meilleure utilisation de l'immunothérapie dans le traitement des métastases cérébrales (immunothérapie seule ou combinée, plus ou moins associée à la radiothérapie). Mais également, l'effet de l'utilisation conjointe des glucocorticoïdes sur l'efficacité de l'immunothérapie. Ces corticoïdes, largement utilisés en traitement symptomatique afin de réduire l'œdème cérébral, seraient associés à une moins bonne efficacité de l'immunothérapie. [71]

La diminution de la survie sans progression sans effet sur la survie globale chez les sujets de plus de 75 ans pose la question de la réponse à l'immunothérapie chez les sujets âgés. Ces sujets étaient peu représentés dans les essais cliniques, et représentent moins de 10% des patients de notre étude, il est donc difficile d'évaluer l'effet de l'immunothérapie sur de petits effectifs. Une étude observationnelle italienne n'a pas mis en évidence d'effet de l'âge sur la réponse à l'immunothérapie. [72] La question du bénéfice de l'immunothérapie chez les sujets âgés mérite de plus amples investigations.

Nous ne pouvons pas affirmer dans notre étude que les patients réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab soient comparables à ceux non réfractaires. Cependant en analyse descriptive, les courbes de SG et SSP sont relativement bien distinctes.

L'élaboration des modèles de régressions multivariés de COX nous permet de nous affranchir de possibles facteurs de confusion dans l'analyse des survies de ces deux populations.

Le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab influence la SG des patients de notre étude. Les patients réfractaires ont ainsi un risque augmenté de plus de 80 % de décès. (HR=1,812 IC95 % [1,302-2,522])

Le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab influence également la SSP des patients de notre étude. Le caractère réfractaire augmente le risque de progression sous nivolumab de plus de 58 % (HR=1,582 IC95 % [1,1501-2,1757]).

Cette observation pose la question du positionnement de l'immunothérapie chez les patients qui ne répondent pas à la chimiothérapie. Si un patient ne répond pas à la chimiothérapie, il est légitime de proposer un traitement avec une cible thérapeutique différente comme l'immunothérapie ; or il apparaît que les patients réfractaires ne sont pas ceux qui bénéficient le plus de l'immunothérapie. Une évaluation comparative de l'immunothérapie par rapport à une chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients réfractaires est donc nécessaire pour répondre à un objectif d'optimisation thérapeutique chez cette sous-population particulière.

### III-3-2-4: Conclusions

Concernant les modalités d'administration du nivolumab en monothérapie dans le traitement du CBNPC, notre étude ne montre pas d'association entre place du nivolumab dans la stratégie thérapeutique et bénéfice clinique. Le modèle de notre étude ne nous a pas permis de mettre en évidence un potentiel effet séquence dans la stratégie thérapeutique. Cependant, la réponse à la chimiothérapie précédant le nivolumab semble être un facteur pronostic quant au bénéfice clinique futur de l'immunothérapie. Ainsi, les patients réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab semblent ne pas bénéficier de l'avantage clinique observé chez les patients non réfractaires.

Concernant le profil de patient bénéficiant en pratique clinique de l'utilisation du nivolumab, les patients réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab ainsi que les patients dénutris sont associés à une moins bonne survie dans notre étude. Les patients non-fumeurs, présentant des métastases cérébrales, réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab et âgés de plus de 75 ans ont quant à eux un risque de progression majoré sous nivolumab.

## CONCLUSION

Les données en « vie réelle » de survie, d'efficacité et de toxicité de l'utilisation du nivolumab dans le traitement du CBNPC observées dans notre étude, rejoignent celles des essais cliniques de référence. Ce retour d'expérience des 3 premières années d'utilisation du nivolumab conforte l'idée de révolution qu'a été l'arrivée de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers, et notamment le cancer du poumon. Révolution en termes de survie, mais également en termes de toxicité, bien moindre et de profil différent des chimiothérapies conventionnelles. Avant l'arrivée de l'immunothérapie, peu d'avancée en termes de prise en charge du CBNPC avait été réalisée.

Cependant, bien que l'utilité et l'efficacité de l'immunothérapie semblent indéniables, plusieurs inconnues subsistent encore. Les facteurs prédictifs de réponse et les modalités optimales d'administration du nivolumab en font partie. Notre étude s'est notamment portée sur les patients réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab, partant de l'hypothèse que ces patients pouvaient avoir une réponse différente. En effet, les connaissances actuelles nous incitent à penser que, par un mécanisme immunogène, la chimiothérapie pourrait potentialiser l'effet de l'immunothérapie. Or, quand est-il pour les patients ne répondant pas à la chimiothérapie de première ligne ? Notre étude semble montrer que chez ces patients, les survies globales et sans progression sous nivolumab ne sont pas aussi bonnes que celles des patients non réfractaires à la chimiothérapie précédant le nivolumab. Ainsi, le caractère réfractaire à la chimiothérapie de première ligne pourrait être un paramètre à prendre en compte dans le choix de la prise en charge thérapeutique du CBNPC.

Nous avons également essayé d'objectiver la place de l'immunothérapie dans la stratégie thérapeutique. Aujourd'hui majoritairement de deuxième ligne, l'immunothérapie pourrait à l'avenir prévaloir en première ligne. Notre principale limite était le caractère rétrospectif de l'étude. Une étude contrôlée prenant en compte les patients n'ayant pas eu recours à l'immunothérapie est nécessaire afin d'éviter les biais de sélection.

De nombreuses interrogations concernant l'immunothérapie antitumorale restent en suspens, que ce soit en termes d'utilisation pratique (quand arrêter, quand reprendre, peut-on poursuivre malgré la progression), mais aussi en termes de stratégie de prise en charge (place en 1<sup>ère</sup> ligne, associations, sélections des patients répondeurs). Il est probable que d'ici quelques années de nouveaux référentiels précisent la place de l'immunothérapie antitumorale dans la stratégie thérapeutique ainsi que les modalités optimales d'utilisation notamment dans le CBNPC.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defosse G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
3. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, the French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period:solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62:95-108.
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 - Tumeurs solides. Partenariat Francim/HCL/InVS/INCa.Février 2016.
5. iPubli-INSERM, Classification histologique et pathologie moléculaire.
6. Malhotra, Jyoti, Matteo Malvezzi, Eva Negri, Carlo La Vecchia, et Paolo Boffetta. « Risk Factors for Lung Cancer Worldwide ». *The European Respiratory Journal* 48, n° 3 (2016): 889-902.
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. Janv 2016;11(1):39-51.
8. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.
9. INCa, Recommandations et référentiels, Cancer bronchique non à petites cellules/référentiel nationale – Mars 2015.
10. Merck Sharp & Dohme Limited. Résumé des Caractéristiques du Produit - KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
11. Bristol-Myers Squibb. Résumé des Caractéristiques du Produit - OPDIVO 10mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
12. Roche. Résumé des Caractéristiques du Produit – TECENTRIQ 1200 mg solution à diluer pour perfusion.
13. Commission de la transparence - Avis 17 mai 2017 KEYTRUDA 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion MSD France.
14. ANSM, ATU de cohorte - Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, Durvalumab 50 mg/mL solution à diluer pour perfusion, Astrazeneca - Mars 2018 version1.
15. Bristol-Myers Squibb. Résumé des Caractéristiques du Produit – YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

16. « Yervoy (Ipilimumab) FDA Approval History ». Drugs.com. Consulté le 16 septembre 2018. <https://www.drugs.com/history/yervoy.html>
17. Hellmann, Matthew D., Tudor-Eliade Ciuleanu, Adam Pluzanski, Jong Seok Lee, Gregory A. Otterson, Clarisse Audigier-Valette, Elisa Minenza, et al. « Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden ». *New England Journal of Medicine* 378, n° 22 (31 mai 2018): 2093-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801>
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
19. Wasielewski, E., et A.B. Cortot. « Critères d'évaluation de la réponse tumorale aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ». *Revue des Maladies Respiratoires*, août 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.06.007>.
20. Seymour, Lesley, Jan Bogaerts, Andrea Perrone, Robert Ford, Lawrence H Schwartz, Sumithra Mandrekar, Nancy U Lin, et al. « IRECIST: Guidelines for Response Criteria for Use in Trials Testing Immunotherapeutics ». *The Lancet Oncology* 18, n° 3 (mars 2017): e143-52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8).
21. F. Ghiringhelli, E. Vivier – Collection Thérapie ciblée des cancers, La nouvelle immunothérapie des cancers John Libbey Eurotext 2018.
22. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immuno-surveillance and immunoediting. *Immunity* 2004 ; 21 : 137-48.
23. Faten El Hage, Soraya Abouzahr-Rifai, Franck Meslin, Fathia Mami-Chouaib, Salem Chouaib, Immune response and cancer- *Bull Cancer* 2008;95 (1) : 57-67 John Libbey Eurotext.
24. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 4:2-9.
25. Qureshi, OS, Zheng, Y, Nakamura, K, Attridge, K, Manzotti, C, Schmidt, EM, Baker, J, Jeffery, LE, Kaur, S, Briggs, Z et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011; 332: 600-603.
26. « New Targets and New Mechanisms in Lung Cancer Cancer Network ». <http://www.cancernetwork.com/lung-cancer/new-targets-and-new-mechanisms-lung-cancer>.
27. Shrimali RK, Janik JE, Abu-Eid R, Mkrtychyan M, Khleif SN. Programmed death-1 & its ligands: promising targets for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2015;7(7):777-92.
28. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *NEnglJMed* 2012;366:2443—54, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
29. Kefford R., Ribas A., Hamid O. et al., "Clinical efficacy and correlation with tumor PD-L1 expression in patients with melanoma treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, [supplement: abstr 3005], 2014..
30. K. Muro, Y. Bang, V. Shankaran et al., "Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. [supplement; abstr 3], pp. 3–3, 2015.

31. J. Madore, R. E. Vilain, A. M. Menzies et al., "PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: Implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials," *Pigment Cell and Melanoma Research*, vol. 28, no. 3, pp. 245–253, 2015.
32. Masucci, Giuseppe V., Alessandra Cesano, Alexander Eggermont, Bernard A. Fox, Ena Wang, Francesco M. Marincola, Gennaro Ciliberto, et al. « The Need for a Network to Establish and Validate Predictive Biomarkers in Cancer Immunotherapy ». *Journal of Translational Medicine* 15, n° 1 (décembre 2017). <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1325-2>.
33. Salgado, Roberto, Lyndsay Harris, Ira Skvortsova, Carsten Denkert, et Sherene Loi. « In the Beginning, There Was Chaos: A Perspective on the Development of Immuno-Oncological Biomarkers ». *Seminars in Cancer Biology*, août 2018. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.08.004>.
34. Hirsh fr, McElhinny A, Stanforth D, et al . PD-L1 Immunohistochemistry assays for lung cancer : results from phase 1 of the « Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project ». *J Thorac Oncol* 2016 ; 12 : 208-22.
35. Modrich P. Mechanisms and biological effects of mismatch repair. *Annu Rev Genet* 1991; 25: 229–53
36. Popat S., Hubner R., and Houlston R. S., "A meta-analysis of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. [supplement: abstr 9576], pp. 9576–9576, 2004.
37. Le D. T., Uram J. N. , Wang H. et al., "PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, pp. LBA100–LBA100, 2015.
38. F. Boissière-Michot, G. Lazenec, H. Frugierz et al., "Characterization of an adaptive immune response in microsatellite-unstable colorectal cancer," *Oncolimmunology*, vol. 3, no. 6, Article ID e29256, 2014.
39. Rizvi N. A., Hellmann A., Kvistborg P. et al., "Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer," *Science*, vol. 348, pp. 124–128, 2015.
40. Snyder A., Makarov V. , and Merghoub, T. "Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, pp. 2189–2199, 2014.
41. Dudley J. C. , Lin M., Le D. T. , and J. R. Eshleman, "Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 Blockade," *Clinical Cancer Research*, vol. 22, no. 4, pp. 813–820, 2016.
42. « Secured Access to Nivolumab for Adult Patients With Selected Rare Cancer Types - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 9 septembre 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03012581>.
43. Johnson SK, Kerr KM, Chapman AD, Kennedy MM, King G, Cockburn JS, Jeffrey RR : Immune cell infiltrates and prognosis in primary carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2000 ; 27 : 27-35.
44. Skoulidis, Ferdinandos, Michael E. Goldberg, Danielle M. Greenawalt, Matthew D. Hellmann, Mark M. Awad, Justin F. Gainor, Alexa B. Schrock, et al. « STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma ». *Cancer Discovery* 8, n° 7 (1 juillet 2018): 822-35. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>.
45. Lake R A, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy – a practical partnership. *Nat. Rev. Cancer* 5, 397–405 (2005).
46. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013 ; 31 : 51-72.

47. Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, *et al.* Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med* 2005; 202 : 1691–701.
48. Bezu, Lucillia, Ligia C. Gomes-de-Silva, Heleen Dewitte, Karine Breckpot, Jitka Fucikova, Radek Spisek, Lorenzo Galluzzi, Oliver Kepp, et Guido Kroemer. « Combinatorial Strategies for the Induction of Immunogenic Cell Death ». *Frontiers in Immunology* 6 (2015): 187.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00187>.
49. Pfirschke, Christina, Camilla Engblom, Steffen Rickelt, Virna Cortez-Retamozo, Christopher Garris, Ferdinando Pucci, Takahiro Yamazaki, et al. « Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy ». *Immunity* 44, n° 2 (16 février 2016): 343-54.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.11.024>.
50. Ma Y., et al (2013) Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells . *Immunity* 38(4) : 729-41.
51. Ladoire S., et al. (2014) Cell-death-associated molecular patterns as determinants of cancer immunogenicity. *Antioxid. Redox Signal.* 20(7) : 1098-116.
52. Michaud M., et al. (2011) Autophagy-dependant anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice. *Science* 334(6062) : 1573-7.
53. Mougiakakos, Dimitrios, Aniruddha Choudhury, Alvaro Lladser, Rolf Kiessling, et C. Christian Johansson. « Regulatory T Cells in Cancer ». *Advances in Cancer Research* 107 (2010): 57-117.  
[https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(10\)07003-X](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(10)07003-X).
54. Zhang L, Dermawan K, Jin M, et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol* 2008 ; 129 : 219-29.
55. Li JY, Duan XF, Wang LP, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014 ; 2014 : 286170.
56. Kareva, Irina. « A Combination of Immune Checkpoint Inhibition with Metronomic Chemotherapy as a Way of Targeting Therapy-Resistant Cancer Cells ». *International Journal of Molecular Sciences* 18, n° 10 (13 octobre 2017). <https://doi.org/10.3390/ijms18102134>.
57. Marx J. Cancer immunology. Cancer's bulwark against immune attack: MDS cells. *Science* 2008, 319(5860): 154-156.
58. Young MR, Wright MA. Myelopoiesis-associated immune suppressor cells in mice bearing metastatic Lewis lung carcinoma tumors: gamma interferon plus tumor necrosis factor alpha synergistically reduces immune suppressor and tumor growth-promoting activities of bone marrow cells and diminishes tumor recurrence and metastasis. *Cancer research* 1992, 52(22): 6335-6340.
59. Movahedi K, Guilliams M, Van den Bossche J, et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. *Blood* 2008 ; 111 : 4233-44.
60. Alizadeh D, Trad M, Hanke NT, et al. Doxorubicin eliminates myeloid-derived suppressor cells and enhances the efficacy of adoptive T-cell transfer in breast cancer. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 104-18.
61. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 6713-21.

62. Vincent J, Mignot G, Chalmin F, et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 3052-61.
63. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: a randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol* (2017) 28. doi:10.1093/annonc/mdx440.052.
64. « Keytruda (Pembrolizumab) FDA Approval History ». Drugs.com. Consulté le 19 août 2018. <https://www.drugs.com/history/keytruda.html>.
65. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, Juergens RA, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2016) 34(25):2969–79. doi:10.1200/JCO.2016.66.9861.
66. Paz-Ares L, Brahmer J, Hellmann MD, Reck M, O’Byrne K, Borghaei H, et al. CheckMate 227: a randomized, open-label phase 3 trial of nivolumab, nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* (2017) 28. doi:10.1093/annonc/mdx091.064.
67. Remon, J., N. Pardo, A. Martinez-Martí, S. Cedrés, A. Navarro, A. M. Martinez de Castro, et E. Felip. « Immune-Checkpoint Inhibition in First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Current Status and Future Approaches ». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 106 (2017): 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.002>.
68. Brahmer, Julie, Karen L. Reckamp, Paul Baas, Lucio Crinò, Wilfried E.E. Eberhardt, Elena Poddubskaya, Scott Antonia, et al. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England journal of medicine* 373, n° 2 (9 juillet 2015): 123-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
69. Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R. Spigel, Martin Steins, Neal E. Ready, Laura Q. Chow, et al. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer ». *The New England journal of medicine* 373, n° 17 (22 octobre 2015): 1627-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
70. Li, Bingjia, Xiaoyu Huang, et Linlin Fu. « Impact of smoking on efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis ». *OncoTargets and therapy* 11 (26 juin 2018): 3691-96. <https://doi.org/10.2147/OTT.S156421>.
71. Lauko, Adam, Bicky Thapa, Vyshak Alva Venur, et Manmeet S. Ahluwalia. « Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18, n° 10 (octobre 2018). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0877-8>.
72. Grossi, Francesco, Lucio Crinò, Antonio Logroscino, Stefania Canova, Angelo Delmonte, Barbara Melotti, Claudia Proto, et al. « Use of Nivolumab in Elderly Patients with Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the Italian Cohort of an Expanded Access Programme ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 100 (septembre 2018): 126-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.015>.

CLASSIFICATION TNM 8<sup>eme</sup> EDITION

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

ANNEXE 2 : 8<sup>EME</sup> CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU POUMON- CLASSIFICATION PAR STADE [8]

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



## PLACE DU NIVOLUMAB DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES : EVALUATION RETROSPECTIVE AU CHU DE TOULOUSE ET IUCT-O.

L'immunothérapie antitumorale dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, notamment le nivolumab, a été accueillie comme une révolution, élargissant les possibilités thérapeutiques.

Cependant son utilisation rapide et massive repose sur un nombre limité d'étude clinique. Peu de référentiels existent quant à son positionnement dans la stratégie thérapeutique.

Un suivi prospectif de l'utilisation du nivolumab a été réalisé du 21 mai 2015 au 1<sup>er</sup> mars 2018. L'analyse rétrospective des données de survie et de toxicité ont permis de confirmer les résultats des essais cliniques.

L'analyse multivariée des données de survie met en évidence des profils de patient expliquant en partie la variabilité du bénéfice clinique du nivolumab observé. Ainsi le caractère réfractaire à la chimiothérapie précédant le nivolumab est associé à un risque augmenté de décès (HR=1,812 ; [IC95 %1,302-2,522]) et de progression sous nivolumab (HR=1,582 ; [IC95 %1,1501-2,1757]). Les patients dénutris ont également un risque augmenté de décès (HR=1,772 ; [IC95 %1,092-2,875]). Les patients fumeurs ont un risque de progression moindre sous nivolumab (HR=0,481 ; [IC95 %0,3214-0,7212]), possible effet de la charge mutationnelle sur l'efficacité de l'immunothérapie. La présence de métastases cérébrales augmente le risque de progression (HR=1,571 ; [IC95 %1,1425-2,1603]), l'efficacité intracrânienne de l'immunothérapie fait actuellement l'objet d'étude. Les sujets âgés ont un risque de progression majorés sous nivolumab (HR=1,879; [IC95 %1,1245-3,1387]).

En conclusion, notre étude retrouve des résultats similaires à ceux des essais cliniques, aussi bien sur le plan de l'efficacité que de la toxicité. Toutefois, nous constatons que certains profils de patients ne semblent pas pleinement bénéficier de l'immunothérapie. Des investigations sont nécessaires chez ces patients, notamment ceux réfractaires à la chimiothérapie de première ligne afin de leur proposer un schéma thérapeutique optimal.

---

### NIVOLUMAB POSITION IN SUPPORTED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER TREATMENT : A RETROSPECTIVE EVALUATION IN TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL AND IUCT-O.

Antitumor immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer, as nivolumab, has been welcomed as a revolution, expanding therapeutic possibilities.

However, its rapid and massive use is based on a limited number of clinical studies. Few guideline exist as to its positioning in the therapeutic strategy.

Prospective monitoring of nivolumab use was conducted from May 21, 2015 to March 1, 2018. Retrospective analysis of survival and toxicity data confirmed the results of clinical trials. Multivariate analysis of survival data highlights that clinical benefit of nivolumab could be influenced by baseline patients' characteristics. Thus, refractoriness to chemotherapy prior to nivolumab is associated with an increased risk of death (HR = 1.812, [95% CI 1.302-2.522]) and progression (HR = 1.582, [95% CI 1.1501-2, 1757]). Underweighted patients also have an increasing risk of death (HR = 1.772, [95% CI 1.092-2,875]). Smokers have a lower risk of progression to nivolumab (HR = 0.481, [95% CI 0.3214-0.7212]), a possible effect of the mutational load on the efficacy of immunotherapy. The presence of brain metastases increases the risk of progression (HR = 1.571, [95% CI 1.1425-2.1603]), the intracranial efficacy of immunotherapy is currently under clinical study. Elderly patients have increased risk of progression with nivolumab (HR = 1.879, [95% CI 1.1245-3.1387]).

In conclusion, our study found similar results for clinical trials, both in terms of efficacy and toxicity. However, we find that some patient profiles do not seem to fully benefit from immunotherapy. Further investigations are needed in these patients, especially those refractory to first-line chemotherapy, in order to find out the optimal treatment to offer them.

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---

**MOTS-CLES** : immunothérapie, nivolumab, cancer bronchique non à petites cellules, efficacité, toxicité, profil de patient, patients réfractaires à la chimiothérapie

---

Université Paul Sabatier Toulouse 3- Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
25 chemin des maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Dr Florent PUISSET