

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1571

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Valentin HÉLUAIN

le 16 septembre 2020

**ANALYSE CLINIQUE ET MOLÉCULAIRE DES CANCERS BRONCHO-
PULMONAIRES ASSOCIÉS AUX PNEUMOPATHIES
INTERSTITIELLES DIFFUSES FIBROSANTES**

Directeur de thèse : Pr Julien MAZIÈRES

JURY

Monsieur le Professeur	Alain DIDIER	Président
Monsieur le Professeur	Julien MAZIÈRES	Assesseur
Monsieur le Docteur	Grégoire PRÉVOT	Assesseur
Monsieur le Docteur	Nicolas GUIBERT	Assesseur
Monsieur le Docteur	Christophe HERMANT	Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BONEU Bernard	Professeur MANELFE Claude
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTÉ Jean	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DABERNAT Henri	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SIMON Jacques
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Alain Didier,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Sous votre impulsion, le service de pneumologie et le pôle des voies respiratoires de Toulouse offrent une grande qualité de travail et de formation dont j'ai eu le privilège de profiter pendant ces années d'internat. Veuillez recevoir, dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Julien Mazières,

Je tiens à te remercier pour la confiance accordée en m'intégrant à ce travail. C'est avec beaucoup de reconnaissance que j'ai pu bénéficier de ton encadrement, de ta disponibilité et de ta bienveillance, non seulement pour la rédaction de cette thèse mais tout au long de ces années. C'est avec beaucoup de plaisir que j'aurai le privilège de continuer à travailler dans le service d'oncologie thoracique. Sois assuré de ma sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur Grégoire Prévot,

Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse. Merci pour le partage et la transmission de tes connaissances dont tu m'as fait bénéficier pendant cet internat. Ta passion pour la pneumologie et l'ensemble de ton travail sont un modèle. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

À Monsieur le Docteur Nicolas Guibert,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est avec beaucoup de plaisir j'ai pu découvrir le domaine passionnant de l'endoscopie en travaillant sous ton encadrement et avec la même reconnaissance que j'aurai le privilège de poursuivre ma formation dans cette spécialité. Merci pour ta disponibilité et ton soutien.

À Monsieur le Docteur Christophe Hermant,

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail, ainsi que pour votre accompagnement ces dernières années. Votre travail, notamment dans le domaine de l'endoscopie, est un exemple. Soyez assuré de ma profonde estime et de ma sincère gratitude.

À Estelle Clermont, Julie Milia, Bastien Cabarrou et Olivier Calvayrac, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour votre aide précieuse et vos conseils avisés. Recevez, dans cette thèse, l'expression de ma profonde reconnaissance.

À l'ensemble des médecins du service de pneumologie du CHU, pour votre accompagnement, votre enseignement pendant ces années d'internat. Travailler avec vous est un réel plaisir.

Aux équipes rencontrées lors des différents stages dits de périphérie, ou hors filière,

Au Dr François DOMERGUE et au noyau dur de la pneumologie ariégeoise qui m'ont fait aimer cette spécialité, à peine sorti de l'externat.

À l'équipe de réanimation polyvalente de l'hôpital d'Albi et aux Dr GARNIER, COMBRES, CANTERO, BONE et HENRY, pour votre accueil et ce stage à la carte, salvateur.

Aux équipes d'oncologie de l'IUC, au Dr BETRIAN (je comprends que tu aies voulu prolonger ton clinicat pour moi, merci), au Dr CHEVREAU (pour ces visites du mardi, passionnantes, et du dimanche, 17h) et au Dr VALENTIN. Aux radiothérapeutes pour cette découverte de fin de parcours, les Dr KHALIFA et ABOUMAMA (paraît-il).

À mes co-internes,

À la promo : Thomas pour ces 1,5 stages, ce master, cette (ces ??) IDE ; Mathilde, enfin je vais pouvoir travailler avec toi et Marion.

Aux cointernes devenus chefs, Laurent, Samy, Guillaume, Tiara, Myriam, Lise, Loulou, Nico, Simon, Caro. Grâce à vous, on est heureux de se lever le matin pour aller retrouver les copains au travail, et j'espère que les générations d'après auront autant de chance.

Aux cointernes pas encore chefs, Jeannot (un jour j'arriverai au plateau de Beille avec le leader), Romane, Anthony, Célia, Simon, Thibault, Vincent, Clément, Lucile, Jules, Loukman, Maxime.

Aux co-internes « compagnons d'aventure », Céline (même quand tu râles), Laura (j'aurais dû dire, la leader), Merouane, Marine (pas seulement pour les chansons), Nono, Lucile (surtout en post prandial) & François, et la colonie de radiothérapie (Charlotte, Ludo, Julie, Caro, Marie, Laetitia, Antoine).

À « mes » CCA/AH, substituts de la figure paternelle/maternelle au travail : Damien, Florian, Fabien, Audrey, Emilie

À mes parents, Léo et Camille, cet aboutissement est au moins autant le votre tellement votre soutien, sans faille, même dans les périodes difficiles, est inestimable.

À mes grands-parents, du Nord et d'Aveyron et aux autres membres de cette belle famille qui m'est si chère (nb : Lyon se trouve ici).

À la famille Vaysettes (du plus jeune aux meilleures cuisinières), pour avoir accepté ce tarnais immigré du Nord. C'est un immense bonheur de partager ces moments avec vous.

À la Briade, Xav, Thomas, Romain, Benji. Vous êtes bien, là : juste à côté de la famille.

Aux montagnards, Ludo, Xav (encore toi !?), Adri, pour plus de neige, de D+ et de moments incroyables.

Aux colocs, Cam, Clau, Mélou : pour cet externat, ces merveilleuses soirées tisane et les retours de soirées sans tisane.

À la suite de cette famille Powpow, Léa, Cha, Alice, Alex, Alizé, JB, Coline, Vella, Thib & +1 qui n'en sont plus, Edouard, Lucas, Suzie, Maxime, Manou, Thomas, Valentin...

À tous, vous avoir rencontré est certainement la partie la plus importante de ces études.

Aux copains d'avant, Julian, Matthieu, Marie, Barbara, Pauline, Mathilde... et **d'après,** Robin, David, Rémy, Vincent, Noé, Samy&celledumoment, Marion, Thibaut, Joseph&Mélanie avec une mention spéciale à l'amicale de la pédale Toulousaine et ses membres.

Aux copines « par alliance » (aux couleurs de l'Aveyron), Marie, Margot, Nath, Aude, Lise, Léa, Pauline, Louise²

À Cam, considère cette place comme celle qui te revient, la plus importante.

Table des matières

I.	LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
II.	RÉSUMÉ.....	13
III.	INTRODUCTION	14
1.	GENERALITES SUR LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES ET LEURS TRAITEMENTS	14
a.	<i>Immunothérapie.</i>	15
b.	<i>Addictions oncogéniques et thérapies ciblées.</i>	16
2.	GENERALITES SUR LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES	18
3.	CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES ET PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES.....	20
a.	<i>Fibrose pulmonaire idiopathique.</i>	21
b.	<i>Pneumopathies interstitielles diffuses hors fibrose pulmonaire idiopathique.</i>	21
c.	<i>Enjeux spécifiques de prise en charge</i>	22
d.	<i>Physiopathologie</i>	23
IV.	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	26
1.	DESIGN DE L'ÉTUDE ET OBJECTIFS.....	26
2.	SEQUENÇAGE MOLECULAIRE	27
3.	IMMUNOHISTOCHEMIE	27
4.	ANALYSES STATISTIQUES	28
V.	RÉSULTATS.....	29
1.	PATIENTS.....	29
2.	CARACTERISTIQUES CLINIQUES	29
3.	CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES	32
4.	CARACTERISTIQUES IMMUNOHISTOCHEMIQUES	36
5.	CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES	36
VI.	DISCUSSION	43
VII.	CONCLUSION	50
VIII.	BIBLIOGRAPHIE.....	51
IX.	ANNEXES	57

I. LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADC : adénocarcinome
ADN : acide désoxy-nucléique
AEF : airway enlargement with fibrosis
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
BPCO : bronchopneumonie chronique obstructive
CAF : cancer associated fibroblast
CBP : cancer broncho-pulmonaire
CD8 : cluster de différenciation 8
CE : carcinome épidermoïde
CGC : carcinome à grande cellule
CNPC : carcinome non à petite cellule
CPC : carcinome à petite cellule
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CVF : capacité vitale forcée
DAD : dommage alvéolaire diffus
DLCO : capacité de transfert du monoxyde de carbone
ECOG: échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR: epidermal growth factor receptor
EMT: epithelial-mesenchymal transition
ErbB2: erythroblastic oncogene B2
FGFR: fibroblast growth factor receptor
IPAF: interstitial pneumonia with auto-immune features
IGFR: insulin growth factor receptor
MAPK: mitogen-activated protein kinases
MSI : microsatellite instability
MSI-H: microsatellite instability high
MSS : microsatellite stable
NGS : Next Generation Sequencing
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : paquet-année
PD-1 : Programmed death- 1
PD-L1: Programmed death-ligand 1

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité
PIC : pneumopathie interstitielle commune
PID : pneumopathie interstitielle diffuse
PII : pneumopathie interstitielle idiopathique
PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique
POC : pneumopathie organisée cryptogénique
PIA : pneumopathie interstitielle aiguë
RB-ILD : bronchiolite respiratoire (respiratory bronchiolitis interstitial lung disease)
DIP : pneumopathie interstitielle desquamative (Desquamative interstitial pneumonia)
FDA: Food and Drug Administration
FPI: fibrose pulmonaire idiopathique
FLT3: Feline McDonough Sarcoma-like tyrosine kinase
TGF- β : transforming growth factor bêta
TDM: tomodesitométrie
TMB: tumor mutational burden
TP53 : tumor protein 53
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

II. RÉSUMÉ

Les pneumopathies interstitielles diffuses représentent un groupe hétérogène de maladies dont certaines sont caractérisées par la présence d'une fibrose évolutive et mutilante. Connues pour représenter un facteur de risque indépendant de cancer primitif bronchique, la prise en charge de ces patients est un défi marqué par un pronostic sévère et des complications spécifiques. Notre objectif était d'apporter la description d'une cohorte de patients présentant un cancer broncho-pulmonaire compliquant une fibrose pulmonaire et d'en caractériser le profil moléculaire. Quarante-neuf patients ont été analysés. L'histologie la plus représentée était l'adénocarcinome (65.3%), suivi du carcinome épidermoïde (30.6%). Il existait une majorité de fibroses pulmonaires idiopathiques (30.6%) et de pneumopathies interstitielles associées aux connectivites (22.4%). L'aspect scanographique de pneumopathie interstitielle commune dominait. Une proportion importante de stades tumoraux précoces était observée. La réponse aux traitements était comparable aux données de population générale mais avec une survie inférieure. La principale cause de mortalité était une complication évolutive du cancer. L'étude immunohistochimique réalisée chez 28 patients retrouvait une expression de PD-L1 faible (0%) à intermédiaire (1-49%). La charge mutationnelle était basse dans 69.2% des cas et le statut microsatellitaire stable dans 100% des cas sur 14 prélèvements tumoraux éligibles à une analyse moléculaire. Le génotypage de ces échantillons montrait une atteinte fréquente du gène TP53 et l'implication de voies de signalisation communes avec les processus fibrosants telles que TGF β et PI3K/AKT.

III. INTRODUCTION

1. Généralités sur les cancers broncho-pulmonaires et leurs traitements

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par tumeur solide dans le monde (1). Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC), dans son rapport annuel GLOBOCAN, estime à 2,1 millions le nombre de nouveaux cas en 2018, avec une prévalence comparable (1). En France, son incidence était évaluée, en 2018, à 46 363 nouveaux cas, où il représente la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme, après le cancer du sein, avec une incidence en augmentation de 5% par an entre 2010 et 2018 chez ces dernières (2).

L'épidémiologie du cancer du poumon est intimement liée à l'évolution des modalités du tabagisme ou de la composition des cigarettes (3) tant leur consommation est responsable de la grande majorité des cas à travers le monde. Cependant, d'autres facteurs de risque sont connus, au premier rang desquels figure l'exposition à l'amiante, mais aussi à la silice cristalline, au radon, aux métaux lourds ou aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. La proportion de CBP attribuable à une exposition professionnelle à des substances cancérogènes est estimée à 12.5% en France (4). La pollution de l'air, par des produits de combustion principalement, est également un facteur de risque reconnu. Enfin, il est maintenant bien montré que certaines pneumopathies interstitielles diffuses chroniques sont associées à un taux de survenue de cancer pulmonaires plus important (5).

Il existe deux grands types histologiques de CBP : les carcinomes à petites cellules (CPC) et les carcinomes non à petites cellules (CNPC) (6). L'analyse morphologique mais aussi immunohistochimique et les techniques d'immunomarquage (TTF1, *Thyroid transcription factor-1* ; p40, *protein 40* ; p63, *protein 63* ; CK 5-6, *cytokeratin 5-6*) permettent de différencier les CNPC en sous types histologiques : adénocarcinomes (ADC), carcinomes épidermoïdes (CE), carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CGC), carcinomes pléiomorphes notamment (6). Les ADC représentent le type histologique de plus fréquent des CBP, soit environ 50%, devant les CE (20 à 30%) et les CPC (13 à 15%).

La prise en charge des cancers broncho-pulmonaires (CBP) a, ces dernières années, fait l'objet de véritables révolutions. La connaissance récente du micro-environnement tumoral ou les notions de carcinogénèse par addiction oncogénique permettent une compréhension plus précise des mécanismes moléculaires à l'origine du développement tumoral (7). L'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase et de l'immunothérapie dans l'arsenal

thérapeutique oncologique permet désormais, dans des populations sélectionnées, des bénéfices en survie sans précédent et ouvre la voie à une médecine personnalisée (7). À ces progrès médicamenteux s'ajoutent des avancées techniques rapides. Le séquençage à « haut débit » (Next Generation Sequencing, NGS), sur tissu solide ou biopsie liquide, offre la possibilité d'un séquençage rapide et fiable d'un grand nombre de gènes, voire de l'ensemble du génome, lors d'une seule manipulation (8) et ainsi d'accélérer la recherche de mutations d'intérêt pronostique ou thérapeutique dans le domaine de la cancérologie. Cette méthode trouve un écho tout particulier en oncologie thoracique du fait de la grande hétérogénéité moléculaire des CBP (7). Une caractérisation moléculaire est maintenant un préalable à toute décision thérapeutique dans la prise en charge des adénocarcinomes bronchiques, sous-type principal des CBP (9). Il est nécessaire d'ajouter à ces éléments, les progrès constants que connaissent les techniques d'endoscopie bronchique, de radiothérapie ou de chirurgie. Malgré ces avancées, le pronostic global des CBP est sombre et directement lié au stade au diagnostic : les CNPC de stade I et II ont une survie à 5 ans de 47 à 82%, les stades III de 19 à 36% et les stades IV de 6% (10). Aujourd'hui, 75% des diagnostics de CBP sont faits à un stade localement avancé ou métastatique (11) ce qui amène la communauté scientifique à œuvrer pour une détection plus précoce, éventuellement par la mise en place d'un dépistage organisé (12,13).

a. Immunothérapie.

L'immunothérapie, dans la prise en charge des tumeurs solides notamment, connaît un développement récent et rapide. La connaissance des points de contrôle du système immunitaire dans les années 1990, issue des travaux de James Allison sur la protéine CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) et de Tasuku Honjo sur la protéine PD-1 (programmed death 1), a permis le développement d'anticorps monoclonaux ayant pour propriété l'inhibition de la liaison de ces protéines avec leurs ligands (respectivement B7 sur les cellules présentatrices d'antigènes et PD-L1 sur les cellules tumorales) et ainsi, la levée du rétrocontrôle négatif exercé sur l'activité des Lymphocytes T du microenvironnement tumoral (14). Les indications de ces traitements sont désormais larges dans la prise en charge des CBP, si bien qu'ils constituent un standard thérapeutique en l'absence d'addiction oncogénique (**Tableau 1**). En raison de toxicités immunologiques (PID médicamenteuses) et du risque d'aggravation de maladies auto-immunes existantes qui les

caractérisent, leur utilisation dans un contexte de PID n'a pas été évaluée et ces patients ont été exclus des grands essais cliniques (15).

Tableau 1 : Anticorps monoclonaux (immunothérapies) indiqués dans le traitement des CBP.	
Molécule	Indications (en l'absence d'addiction oncogénique)
Pembrolizumab (Keytruda°)	<ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie en première ligne des CNPC métastatiques exprimant PD-L1 > 50% - En association à la chimiothérapie en première ligne des CNPC métastatiques - En monothérapie après échec d'au moins une chimiothérapie antérieure pour les CNPC PD-L1 > 1%
Nivolumab (Opdivo°)	<ul style="list-style-type: none"> - CNPC métastatique ou localement avancé après échec d'une chimiothérapie antérieure
Atezolizumab (Tecentriq°)	<ul style="list-style-type: none"> - CNPC métastatique ou localement avancé après chimiothérapie antérieure - En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine en première ligne de traitement des CNPC non épidermoïdes métastatiques (non remboursé dans cette indication) - En association au carboplatine et à l'étoposide dans les CPC de stade IV, en première ligne.
Durvalumab (Imfinzi°)	<ul style="list-style-type: none"> - CNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé après radiochimiothérapie concomitante chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% - En association au carboplatine et à l'étoposide dans les CPC de stade IV, en première ligne.

b. Addictions oncogéniques et thérapies ciblées.

Le développement des connaissances en biologie moléculaire des cancers et des techniques d'analyses génomiques ont récemment permis d'identifier un mécanisme spécifique d'oncogénèse, dite par « addiction oncogénique ». Il s'agit d'évènements moléculaires, principalement des mutations ponctuelles (d'un promoteur ou d'un oncogène lui-même),

des amplifications ou des translocations de gènes, entraînant, soit une transcription puis une traduction protéique en excès, soit la traduction d'une protéine hyperactive ou non dégradable. Cet évènement unique va être responsable d'une multiplication cellulaire non contrôlée qui sera alors dépendante de cette seule voie de signalisation. On distingue les mutations dites « driver », procurant un avantage sélectif dans le développement tumoral, des mutations dites « passager » résultant simplement de l'instabilité génomique qui caractérise les cellules tumorales. Plusieurs de ces anomalies sont désormais connues en cancérologie, notamment pour les adénocarcinomes bronchiques (9), dont certaines peuvent être ciblées par des molécules inhibitrices de tyrosine kinase qui ont révolutionné la prise en charge de ces patients (**Tableau 2**). L'exposition des cellules tumorales à ces molécules va provoquer un choc oncogénique au cours duquel les signaux pro-apoptotiques vont prédominer sur les signaux de survie entraînant une mort cellulaire rapide (16). Un échappement tumoral par développement de mécanismes de résistance est cependant systématiquement observé à plus ou moins long terme.

Tableau 2 : Molécules indiquées dans le traitement des CBP localement avancés ou métastatiques avec addiction oncogénique.

Gène	Mutation	Molécule
EGFR	Mutation ponctuelle (Del E746-T750 (exon 19) ; L858R (exon 21))	- Gefintinib
		- Osimertinib
		- Afatinib
	Mutation ponctuelle (T790M, exon 20)	- Osimertinib
	Mutation ponctuelle (L861Q, exon 21)	- Gefintinib - Osimertinib - Afatinib
ALK	Translocation (EML4-ALK)	- Alectinib - Crizotinib - Lorlatinib - Ceritinib - Brigatinib
B-RAF	Mutation ponctuelle (V600E)	- Dabrafenib - Trametinib

ROS1	Translocation (partenaires variés)	- Crizotinib - Entrectinib
NTRK	Translocation (partenaires variés)	- Larotrectinib
MET	Mutation ponctuelle (Exon 14)	- Capmatinib* - Tepotinib* (*ATU nominative en seconde ligne)
RET	Translocation (KIF5B-RET, CCDC6-RET) Mutation ponctuelle (C634W, M918T, V804L/M)	- Pralsetinib* - Selpercatinib* (*ATU nominative en seconde ligne)

2. Généralités sur les pneumopathies interstitielles diffuses

Les PID chroniques représentent un groupe hétérogène de maladies pulmonaires, rassemblant plus de 200 entités, ayant pour caractéristique commune une atteinte chronique, inflammatoire, proliférative ou fibrosante de l'interstitium pulmonaire, à l'exclusion des causes infectieuses ou tumorales (cette définition n'est pas uniciste) (17). Le diagnostic et la classification des PID ont été évolutifs au cours de l'histoire et harmonisés en 2002 avec la conférence de consensus des sociétés savantes américaines et européennes sur les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) (18,19). Les PID sont classiquement différenciées en 4 groupes (**Figure 1**) : (i) les PID de causes connues (PID associées aux connectivites ou aux vascularites, PID environnementales, PID médicamenteuses) ; (ii) les PID idiopathiques ; (iii) les PID des granulomatoses ; (iv) les PID particulières.

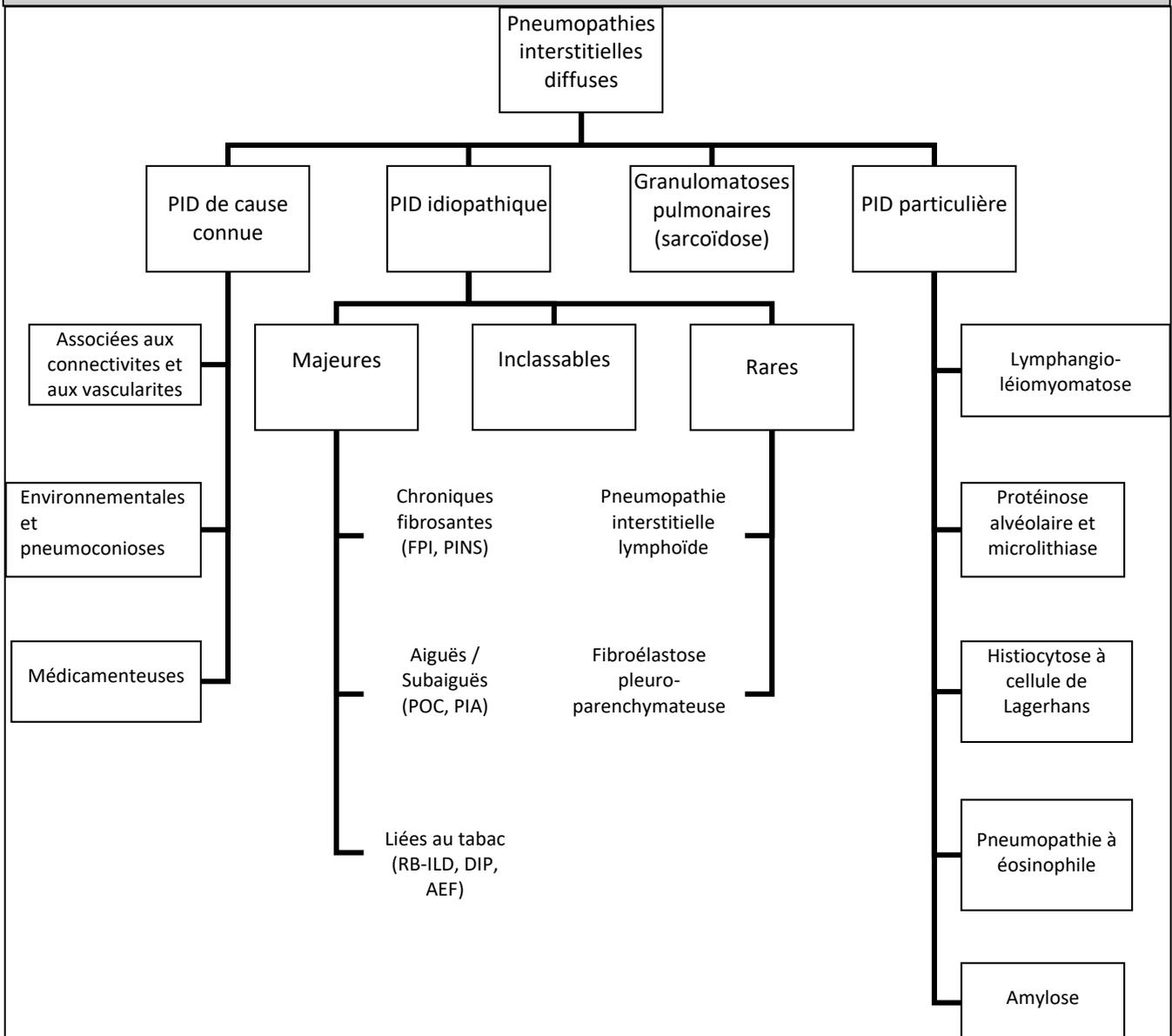
Leur incidence est, contrairement aux cancers, mal connue, en partie du fait de la complexité ou de la rareté du diagnostic et d'une hétérogénéité géographique certaine (20). En région parisienne en 2017, la prévalence globale des PID était estimée à 97.9/100 000 habitants et l'incidence à 19,4/100 000 habitants par an (21). Elles sont de cause inconnue dans près de deux tiers des cas (17,21). La sarcoïdose est la première cause de PID toutes étiologies confondues et les PII représentent environ 17% des diagnostics (21). La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) représente la PII la plus fréquente soit environ 68% des PII (21) et 2 à 20% des PII sont des formes dites familiales. Parmi les PID de causes connues, les PID associées aux connectivites et aux vascularites sont les plus représentées (56% des PID

de cause connue dans la cohorte de Duchemann et al.), avant les pneumoconioses, les causes médicamenteuses et la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS).

La démarche diagnostique doit être pluriprofessionnelle et fait intervenir un faisceau d'arguments cliniques, scanographiques, biologiques et anatomopathologiques (lavage broncho alvéolaire, biopsies bronchiques ou trans bronchiques, biopsie pulmonaire chirurgicale). La description des lésions par « pattern » (scanographiques ou anatomopathologiques) est un élément déterminant dans l'orientation diagnostique. Sept « pattern » histologiques, auxquels correspondent une imagerie particulière sont décrits dans les PII : (i) pneumopathie interstitielle commune (PIC) ; (ii) pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ; (iii) pneumopathie organisée (PO) ; (iv) dommage alvéolaire diffus (DAD) ; (v) bronchiolite respiratoire ; (vi) pneumopathie interstitielle desquamative ; (vii) pneumopathie interstitielle lymphoïde (19).

Le caractère fibrosant est un phénotype fréquemment rencontré, en particulier dans la FPI, mais aussi : (i) la PHS ; (ii) les PID associées aux connectivites (polyarthrite rhumatoïde et sclérodémie systémique principalement) ; (iii) les pneumoconioses ; (iv) les autres PII (PINS idiopathique, PII avec contexte d'auto-immunité ou IPAF, PII inclassable) (22). La fibrose pulmonaire est une lésion histologique du poumon qui se traduit par la présence de lésions scanographiques identifiables : réticulations intra-lobulaires, réticulations interlobulaires associées à une distorsion architecturale, dilatations de bronches par traction ou kystes, éventuellement en rayon de miel. Les traitements ciblant spécifiquement le processus de fibrose pulmonaire ont initialement été développés pour la prise en charge de la FPI et ont montré un bénéfice dans la réduction de la vitesse de dégradation fonctionnelle respiratoire évaluée sur la capacité vitale forcée (CVF) (23,24). À ce jour, deux molécules, le nintedanib (un inhibiteur de tyrosine kinase ayant également des propriétés anti néoplasiques) et la pirfenidone sont indiquées dans le traitement des FPI avec atteinte pulmonaire progressive et symptomatique, légère à modérée. Les récentes données de la littérature tendent à montrer une efficacité du nintedanib, en termes de ralentissement du déclin fonctionnel, quelle que soit l'origine de la fibrose pulmonaire lorsqu'elle est évolutive (25,26). Ces éléments argumentent l'existence d'un processus physio-pathogénique commun aux PID fibrosantes progressives, qui ne reste cependant que partiellement connu.

Figure 1 : Classification des PID.



3. Cancers broncho-pulmonaires et pneumopathies interstitielles diffuses

L'association entre CBP et atteinte interstitielle pulmonaire chronique est connue depuis de nombreuses années (27) et il est maintenant bien établi que la présence d'une PID représente un facteur de risque indépendant de CBP malgré l'existence fréquente de facteurs confondants tels que le tabagisme et l'âge (28). Ce risque relatif a été évalué dans différentes études entre 3.5 et 7.5 (28) et la prévalence du CBP semble plus importante chez les patients présentant une PID que chez les patients atteints de bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) (29). L'incidence estimée du CBP chez des patients atteints de PID est évaluée entre 10 et 20% avec une mortalité spécifique de plus de 15% et un

pronostic aggravé quel que soit le stade (30,31). Une PID est retrouvée dans 2.4 à 10.9% des cas lors d'un diagnostic de CBP (28). Plus précisément, certaines PID chroniques ont été identifiées comme particulièrement associées aux CBP, au premier rang desquelles la FPI, mais également les PID associées aux connectivites et certaines pneumoconioses (5).

a. Fibrose pulmonaire idiopathique.

La FPI est une maladie fibrosante évolutive du poumon dont l'étiologie n'est pas connue et dont les critères diagnostics ont été établis en 2011 (32) et révisés récemment (33). Il s'agit d'une maladie pulmonaire rare, avec une prévalence estimée en France de 1 à 5/10 000 (34), bien que ce soit la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique chronique de l'adulte (22). Elle touche principalement les hommes, après 60 ans, avec un pronostic particulièrement grave marqué par une médiane de survie entre 2 et 5 ans (32). Son association avec le tabagisme est bien connue avec environ deux tiers de patients fumeurs ou ex-fumeurs. On distingue des formes sporadiques et familiales pour lesquelles des facteurs génétiques mendéliens ont été mis en évidence, notamment l'implication des gènes des télomérases (hTERT, hTERC) ou des protéines du surfactant (SFTPC, SFTPA) (22). À ce jour, les traitements conservateurs, dits « anti-fibrosants », sont uniquement palliatifs (23,24). De ce fait, la transplantation pulmonaire est souvent envisagée avant 65 ans.

Il s'agit de la PID pour laquelle l'association avec le CBP est la mieux documentée. On estime qu'un patient sur 10 atteint de FPI développera un CBP avec une prévalence estimée entre 4.4 et 13%, et jusqu'à 48% sur des données autopsiques (35). L'incidence du CBP est croissante au cours du suivi (incidence cumulée de 1.1% à 1 an, 31.1% à 10ans) et apparait comme une complication tardive de la FPI (36). Cette association est indépendante du statut tabagique ou des facteurs environnementaux. Des spécificités cliniques (développement privilégié dans les zones périphériques où la mutilation parenchymateuse fibrosante est la plus importante) ou histologiques (formes épidermoïdes plus fréquentes) ont été retrouvées (35).

b. Pneumopathies interstitielles diffuses hors fibrose pulmonaire idiopathique.

Les données concernant l'association entre CBP et PID hors FPI sont plus rares et d'interprétation plus difficile en raison de la forte association de certaines d'entre elles avec le tabagisme ou une exposition environnementale à des carcinogènes. C'est notamment le

cas de l'amiante, dont l'inhalation est un facteur de risque de CBP et également l'origine de l'asbestose, pneumoconiose spécifique de cette exposition responsable d'une fibrose pulmonaire potentiellement évolutive. La présence d'une asbestose augmente le risque de CBP chez les patients exposés (28). La silicose, secondaire à l'inhalation de silice cristalline, est également un facteur de risque reconnu de CBP (28).

Il existe un risque augmenté de CBP dans certaines connectivites, en particulier la sclérodermie systémique, la polyarthrite rhumatoïde ou les dermatomyosites et polymyosites (37). C'est dans la sclérodermie systémique que ce risque est le plus important, en particulier chez les patients présentant une PID fibrosante associée, laissant suggérer que la présence de lésions de fibrose pulmonaire en contexte de connectivite puisse augmenter le risque de CBP (37). Ce lien n'a pas été fait dans la polyarthrite rhumatoïde ou les myosites (qui peuvent être para néoplasiques). L'impact pronostic des CBP développés en contexte de PID associée aux connectivites est majeur.

Enfin, les données sur l'association entre PHS chroniques fibrosantes ou sarcoïdose et CBP sont rares et équivoques (28,38).

c. Enjeux spécifiques de prise en charge

Aucun essai prospectif, contrôlé, randomisé, n'a prouvé l'efficacité des thérapies anti-cancéreuses en termes de survie chez ces patients, qui sont systématiquement exclus des grands essais thérapeutiques à l'heure actuelle (39). Les enjeux que représentent la prise en charge des CBP dans ces situations sont, en grande partie, communs aux différentes étiologies, et marqués par le risque spécifique d'exacerbation aigue de PID et des effets indésirables plus fréquents (28).

Le risque post opératoire d'exacerbation aigue de PID (toute étiologie) a été évalué à 9.3% dans une série japonaise, avec une mortalité de 43.9% (28). Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés tels que l'âge, le diagnostic de FPI, un pattern TDM de PIC, la limitation fonctionnelle, la durée de l'intervention, l'hyperoxie ou une résection parenchymateuse large. Des données préliminaires laissent supposer de potentiels bénéfiques des traitements anti fibrosants en termes de réduction du risque de CBP (40) ou de diminution du risque péri opératoire d'exacerbation de FPI (41,42), sans pour autant permettre de conclusions fermes. Le risque d'exacerbation aigue de PID n'est pas spécifique aux traitements chirurgicaux. Les traitements de chimiothérapie et traitements inhibiteurs de tyrosine kinase sont également pourvoyeurs de pneumopathies médicamenteuses, plus fréquentes en contexte de PID (28).

L'immunothérapie est quant à elle contre indiquée en contexte d'auto-immunité active en raison du risque d'aggravation de la pathologie sous-jacente. En contexte idiopathique, les données évaluant son efficacité et sa sécurité d'emploi sont encore rares et rétrospectives ne permettant pas de conclusions définitives (43).

Par ailleurs, la radiothérapie présente un risque de pneumopathie radique qui est plus important chez les patients présentant une PID pré existante. L'existence d'une PID sévère contre indique, pour cette raison, la radiothérapie. La présence d'une PID infraclinique est un facteur de risque reconnu de pneumopathie radique, y compris en condition stéréotaxique avec un taux de complications spécifiques (grade 2 à 5) évalué à 36% dans cette situation, versus 13% sur poumon sain, malgré le respect des contraintes dosimétriques usuelles ($V20 < 30\%$) (44).

d. Physiopathologie

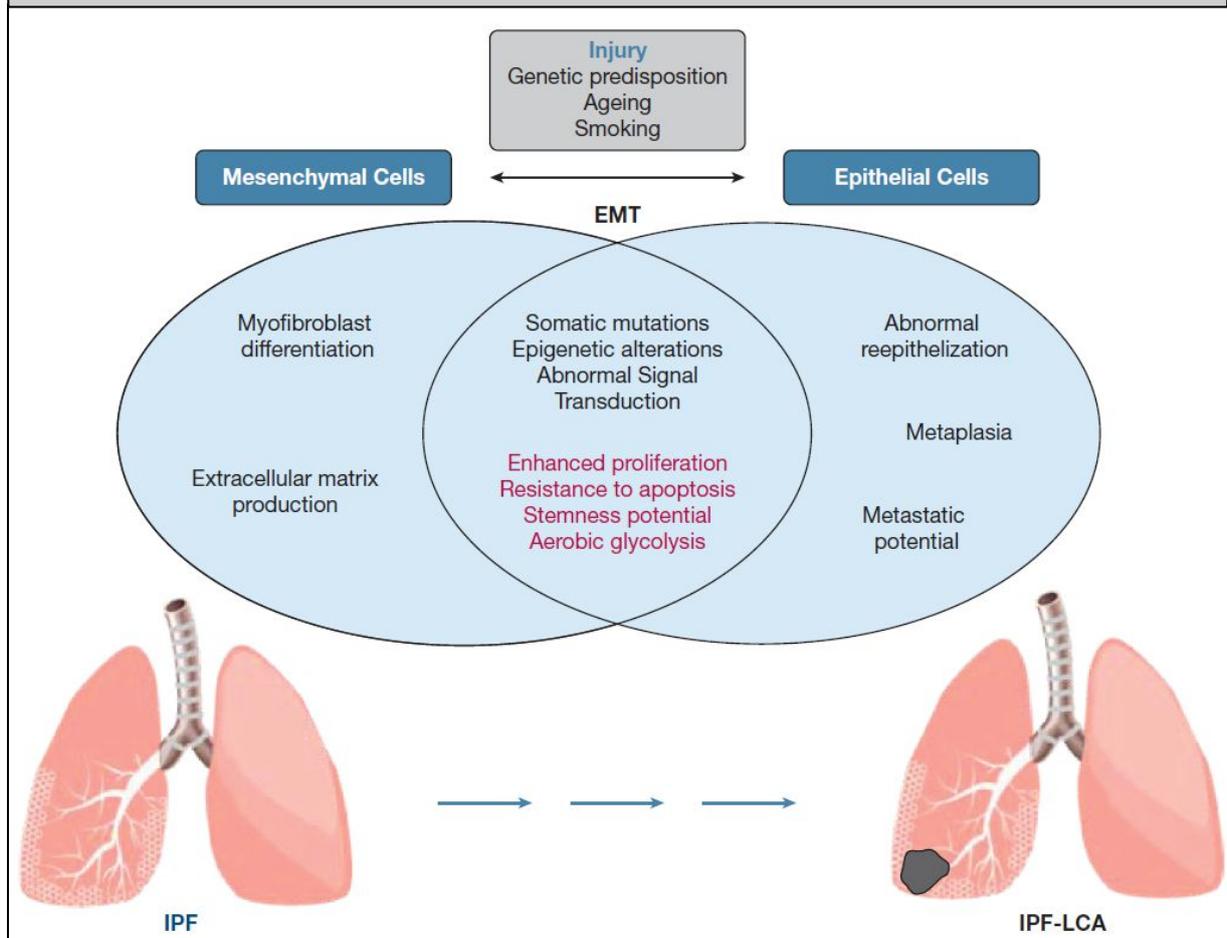
Les connaissances actuelles concernant les mécanismes moléculaires impliqués dans la mutilation fibreuse pulmonaire sont principalement issues des travaux sur la fibrose pulmonaire idiopathique qui représente un modèle d'étude de ces pathologies. Plusieurs similarités pathogéniques, génétiques ou épigénétiques, ont ainsi été retrouvées laissant suggérer que la présence de certaines mutations somatiques spécifiques prédisposent à la fois à la FPI et aux CBP (45). C'est d'abord le cas des fibroses familiales par mutation des gènes du surfactant (SFTPA2 ou SFTPA1) qui étaient associés au développement, soit de fibrose pulmonaire, soit de CBP sur PID fibrosante, soit de CBP isolés (adénocarcinomes bronchiques principalement) traduisant un large spectre de manifestations phénotypiques pulmonaires sous la dépendance de ces mutations (45). L'implication des gènes des télomères est également retrouvée dans le développement de FPI familiales et des CBP avec un rôle cependant plus ambigu (45).

En dehors de ce contexte spécifique, plusieurs aspects biologiques semblent similaires entre carcinogénèse et fibroprolifération. La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT, epithelial-mesenchymal transition) joue un rôle central dans le développement de la fibrose des FPI. Elle aboutit à la présence, dans l'interstitium pulmonaire, de fibroblastes « activés » aux capacités de prolifération, de résistance à l'apoptose et de sécrétion non régulée de la matrice extracellulaire fibreuse. Elle est également impliquée dans le développement tumoral et notamment la dissémination métastatique, mais également la croissance tumorale via les CAF (cancer associated fibroblast) assurant une sécrétion paracrine de

facteurs de croissance. Les voies de signalisation activant cette transition épithélio-mésenchymateuse dans la FPI (Wnt/ β -catenin, TGF β notamment) sont très impliquées dans les processus de tumorigénèse (45). Des modifications de la voie PI3K/AKT ont été décrites à la fois dans les mécanismes moléculaires pro-fibrosants et sont retrouvées dans de nombreuses tumeurs (45,46). Certaines modifications épigénétiques semblent similaires dans ces deux pathologies, possiblement du fait de facteurs de risque communs, avec des profils de méthylation de l'ADN semblables. Enfin, et de façon non exhaustive, la présence de mutations de gènes suppresseurs de tumeur (p53) a été identifiée dans les cellules épithéliales de FPI (46).

Finalement, les données actuelles amènent à penser que l'association clinique observée entre PID fibrosante et développement de CBP est soutenue par l'existence d'altérations communes du fonctionnement cellulaire avec un profil tumoral particulier. La présence de dommages tissulaires répétés, inconnus dans le cas de la FPI, entrainerait la production aberrante de matrice extracellulaire par les fibroblastes activés via la transition épithélio-mésenchymateuse et une ré-épithélialisation anormale. Cette interaction entre cellules épithéliales métaplasiques et cellules stromales activées serait responsable du développement tumoral (**figure 2**). Bien que les données concernant les PID fibrosantes hors FPI soient rares, nous pouvons émettre l'hypothèse d'un mécanisme aspécifique expliquant les associations cliniques observées.

Figure 2 : mécanismes de la tumorigénèse dans la FPI (*Tzouvelekis, Chest 2019*)



IV. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Design de l'étude et objectifs

L'étude « Fibro-K » est une étude observationnelle de cohorte, monocentrique menée sur le Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse. Les cas de CBP associés à une PID fibrosante ont été identifiés entre 2000 et 2019 à partir de bases de données cliniques du service de pneumologie, pathologiques du laboratoire d'anatomopathologie, ainsi que depuis le réseau régional de cancérologie d'Occitanie (ONCO-OCCITANIE). Les patients inclus présentaient un diagnostic de fibrose pulmonaire porté sur une imagerie thoracique évocatrice (réticulation intra-lobulaire scanographique ou réticulation inter lobulaire et distorsion) quelle que soit l'étiologie, et un cancer broncho-pulmonaire primitif diagnostiqué sur prélèvement tumoral. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle fibrosante diffuse devait être antérieur ou concomitant au diagnostic de cancer. L'ensemble des types histologiques pulmonaires primitifs selon la dernière version de la Classification OMS des tumeurs pulmonaires était accepté. Les critères d'exclusions étaient les suivants : données indisponibles (absence d'imagerie par tomodensitométrie ou de tissu tumoral) ; absence de signe de fibrose sur l'imagerie réalisée lors du diagnostic de cancer ou une fibrose pulmonaire développée après mise en place d'une première ligne de traitement ; métastases pulmonaires de tumeurs extra-bronchiques.

La méthodologie de référence intitulée « MR-004 » publiée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés était utilisée dans le cadre de l'étude.

L'objectif principal de l'étude était la caractérisation clinique, moléculaire (oncogènes, instabilité micro satellitaire, charge mutationnelle) et immunohistochimique (expression de PD-L1 et CD8) des cancers bronchiques primitifs développés sur terrain de fibrose pulmonaire. Les objectifs secondaires étaient l'analyse des caractéristiques cliniques des patients en fonction du type de fibrose pulmonaire ou du pattern scanographique, l'évaluation de la survie sans progression et de la survie globale.

Les données cliniques ont été recueillies de façon rétrospective. Les diagnostics étiologiques des pneumopathies interstitielles diffuses étaient retenus après expertise ou discussion multi disciplinaire au centre de compétence en maladies rares pulmonaires du CHU de Toulouse. Les imageries thoraciques de l'ensemble des patients inclus ont été relues par deux auteurs (GP et VH) et les « pattern » scanographiques des PID classés selon les critères de la Fleischner Society édités en 2018 (33). Le stade tumoral a été évalué selon la 8^{ème}

édition de la classification TNM des cancers bronchiques publiée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) en 2016. Les échantillons tumoraux fixés au formol et inclus en paraffine ont été extraits des archives des laboratoires d'anatomopathologie du CHU de Toulouse et de laboratoires privés de la région toulousaine.

2. Séquençage moléculaire

L'analyse génétique sur tissu tumoral a été réalisée par le laboratoire Fondation Medecine Inc. de la société ROCHE en utilisant le séquençage FoundationOne®CDx. FoundationOne®CDx est un test diagnostique validé par la FDA (Food and Drug Administration) permettant, *in vitro* et sur tumeur solide : (i) la recherche de mutations ponctuelles (substitutions, insertions, délétions) et d'altérations du nombre de copies de gènes (amplification et délétion locale) sur un panel de 309 gènes impliqués dans l'oncogenèse (**annexe 1**) ; (ii) la recherche de réarrangements sur un panel sélectionné de 36 gènes (**annexe 2**) ; (iii) l'analyse de signatures génomiques telles que l'instabilité microsatellitaire (MSI, microsatellite instability) et la charge mutationnelle (TMB, tumor mutational burden). L'analyse a été réalisée en séquençage par synthèse sur Illumina® HiSeq 4000 à partir d'échantillons tumoraux inclus en paraffine fournis au laboratoire par le CHU de Toulouse. Un minimum de 20% de cellules tumorales sur les prélèvements après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, et de 55ng d'ADN (acide désoxyribonucléique) après extraction (96-well KingFisher™ FLEX Magnetic Particle Processor) et quantification (Quant-iT™ PicoGreen®) était requis pour obtention de résultats. Le test MSI-H/MSS (Microsatellite instability high / Microsatellite stable) était évalué sur une large analyse de 95 loci. La charge mutationnelle (TMB, tumor mutational burden) était définie comme le nombre total de substitutions synonymes et non synonymes évalué sur un minimum de 5% des allèles et exprimé en mutation par mégabase (Mut/Mb). La charge mutationnelle était séparée en trois groupes : bas (0 - 5 Mut/Mb) ; intermédiaire (6 – 19 Mut/Mb) et haut (\geq 20 Mut/Mb).

3. Immunohistochimie

Les analyses immunohistochimiques ont été réalisées sur lames de tissus fixées au formol et inclus en paraffine (épaisseur 3µM). L'analyse PD-L1 a été réalisée sur automate Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems®) après déparaffinage (clone QR-1, 1-PR292-01, Diagnostics®). L'analyse CD8 a été réalisée avec le clone SP57 RabbitMono (Roche®) sur automate Ventana Benchmark Ultra System (Roche®). Les résultats étaient

exprimés en pourcentage de cellules tumorales ou lymphocytaires marquées et classés en trois catégories : 0%, 1-49% et $\geq 50\%$.

4. Analyses statistiques

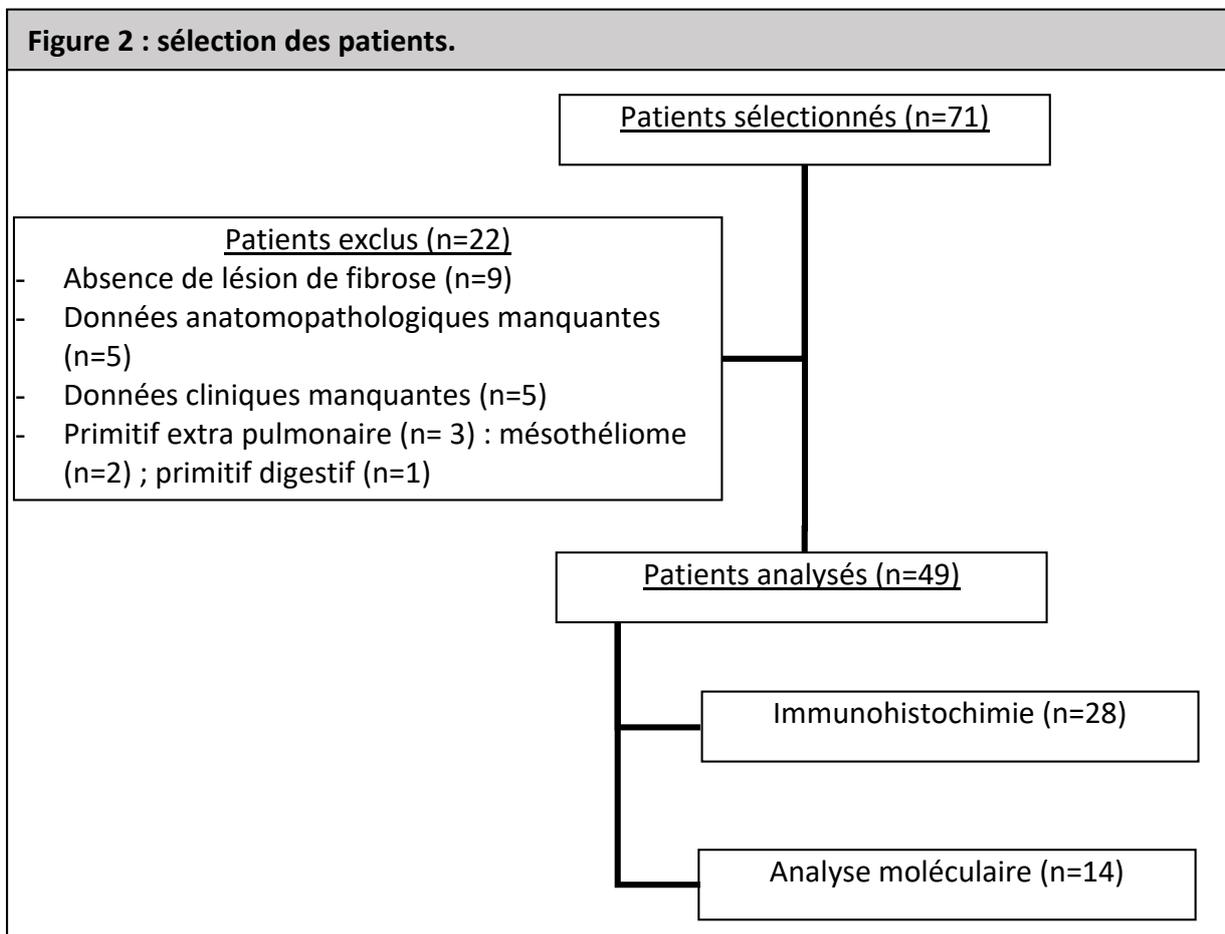
Les caractéristiques cliniques et biologiques étaient décrites par les statistiques usuelles : les variables quantitatives par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les fréquences, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité. Les comparaisons entre les groupes étaient réalisées par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les taux de survie étaient estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées et multivariées étaient réalisées à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox à risques proportionnels. La survie sans progression (PFS), définie par le délai entre la date de diagnostic (ou de début de traitement) et la date de progression ou de décès toutes causes confondues, était censurée à la date des dernières nouvelles. La survie globale (OS), définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès toutes causes confondues, était également censurée à la date de dernières nouvelles.

L'ensemble des données génomiques obtenues a été analysée par la base de données Reactome (version 72), organisée en voies de signalisation à partir de données croisées obtenues d'autres sources (*exempli gratia* : NCBI, Ensembl, UniProt, KEGG, ChEBI, PubMed et GO). L'analyse de « réactions », c'est-à-dire d'événements biologiques qui modifient l'état d'une molécule biologique (comme la liaison, l'activation, la translocation, la dégradation ou les processus biochimiques classiques impliquant un catalyseur), sont ainsi classées en voies de signalisation. La signification statistique était analysée pour chaque fréquence observée par le test binomial. Le taux de fausses découvertes était contrôlé par la procédure de Benjamini-Hochberg.

V. RÉSULTATS

1. Patients

Un total de 71 patients, dont le diagnostic s'étendait entre 1994 et 2018, a été sélectionné de manière rétrospective entre novembre 2017 et novembre 2019. Parmi ces patients, 22 ont été exclus en raison : de l'absence de données cliniques ou anatomopathologiques insuffisantes (n=10) ; de l'absence de lésions de fibrose pulmonaire sur la TDM (n=9) ; de primitifs extra pulmonaires (n= 3). Quarante-neuf patients ont ainsi pu être analysés. Le matériel tumoral archivé était suffisant pour permettre l'analyse immunohistochimique de 28 tumeurs et une analyse moléculaire chez 14 patients.



2. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques sont représentées dans le **Tableau 3**. La population était caractérisée par une majorité d'hommes (69,4%). L'âge médian était de 68 ans. Nous retrouvons une exposition tabagique significative chez 83,3% des patients et une exposition

plus rare à l'amiante (8,7%) et au cannabis (2,3%). Une majorité de patients (70,5%) présentait un état général préservé (ECOG 0 ou 1). La capacité vitale forcée (CVF) et la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLco) médiane étaient, respectivement, de 3,0L (soit 89% de la valeur prédite) et 49% de la valeur prédite.

Sur le plan histologique, nous retrouvions une majorité d'adénocarcinomes (65,3%), dont 16,7% ayant un contingent lépidique majoritaire, et 30,6% de carcinomes épidermoïdes. Deux CPC (4,1%) étaient retrouvés. Nous observions une majorité de stades localisés, I-II (51%). 22,4% des CBP étaient localement avancés (stade III) et 26,5% étaient métastatiques au diagnostic (stade IV).

Concernant la PID, 30,6% des diagnostics retenus étaient des FPI et 22,4% étaient des PID associées aux connectivites dont 9 (81,8%) étaient secondaires à une sclérodermie systémique et 2 (18,2%) à une polyarthrite rhumatoïde. 2 patients (4,4%) présentaient une FPI considérée comme familiale. Dans 20,4% des cas, les patients n'avaient pas été explorés sur le plan de la PID (sans diagnostic). Les autres diagnostics retrouvés étaient : AEF (6,1%), DIP (2,0%), IPAF (4,1%), PINS idiopathique (2,0%), asbestose (2,0%), silicose (2,0%), talcose (2,0%), PID associée aux vascularites (2,0%) et PID inclassable (4,1%). Le pattern scanographique de PIC était le plus souvent retrouvé, dans 53,1% des cas (PIC certaine, 28,6% ; PIC probable 24,5%). Les patterns PINS et indéterminé pour PIC représentaient respectivement 14,3 et 22,4%. Trois patients (6,1%) présentaient un aspect scanographique d'AEF et 2 (4,1%) étaient en faveur d'une pneumoconiose. 36,8% des patients avaient reçu un traitement spécifique de la PID (anti-fibrosant, 18,6% ; immunosuppresseur, 18,6%).

Des lésions d'emphysème étaient observées chez 51% des patients. La lésion tumorale considérée comme primitive était localisée au sein de lésions de réticulations dans 77,6% des cas, au sein de lésions d'emphysème dans 22,4% des cas et dans 8,2% des cas au sein d'un parenchyme pulmonaire indemne de lésion scanographique.

Le délai d'obtention du diagnostic histologique de cancer lors d'une suspicion de néoplasie sur l'imagerie était de 2,5 mois. Dans 26% des cas, le diagnostic scanographique de PID fibrosante était concomitant au diagnostic de CBP. Dans les autres cas, un délai médian de 3 ans de suivi précédait l'apparition du CBP.

Dans le sous-groupe des patients non tabagiques (n = 8), le type histologique de CBP le plus fréquent était l'adénocarcinome (75%) suivi du carcinome épidermoïde (25%). Il s'agissait principalement d'hommes (62,5%), âgés de plus de 65ans (75%), en bon état général (ECOG 0-1 : 75%). Aucune exposition à l'amiante ou au cannabis, ni profession à risque, n'était

retrouvée dans cette population. Le diagnostic de PID le plus fréquent était le diagnostic de PID associée aux connectivites dans 62,5% des cas (sclérodémie, 50% ; polyarthrite rhumatoïde, 12.5%), suivi du diagnostic de FPI (25%). Un patient n'avait pas été exploré sur le plan de la PID (12,5%). Le pattern le plus représenté était celui de PIC (62.5%), suivi du pattern de PINS (25%) et indéterminé pour PIC (12.5%).

Tableau 3 : caractéristiques cliniques.		
Variables	n = 49	Manquant - n
Genre, homme – n (%)	34 (69,4)	-
Age - années (étendue)	68 (40 – 89)	-
Tabac		-
Actuel ou passé – n (%)	40 (83,3)	1
Paquet/année – n (étendue)	30 (0 -100)	7
Amiante – n (%)	4 (8,7)	3
ECOG		5
0 – 1 – n (%)	31 (70,5)	-
≥2 – n (%)	13 (29,5)	-
CVF		-
Valeur – L	3,0 (1,3 – 4,5)	5
Pourcentage de la valeur prédite - %	89 (41 - 156)	2
VEMS		-
Valeur – L	2,2 (1 – 4,2)	5
Pourcentage de la valeur prédite - %	94 (36 – 134)	3
DLco - Pourcentage de la valeur prédite - %	49 (26 – 100)	5
Test de marche de 6 minutes - m	493	20
Histologie		-
Adénocarcinome – n (%)	32 (65,3)	-
Carcinome épidermoïde – n (%)	15 (30,6)	-
Carcinome à petites cellules – n (%)	2 (4,1)	-
Stade pathologique		-
I, II – n (%)	20 (51)	-
III – n (%)	11 (22,4)	-
IV – n (%)	13 (26,5)	-

Délais diagnostic médian – mois (étendue)	2,5 (0 – 35,7)	7
Diagnostic simultané – n (%)	13 (26,5)	-
Délai d'apparition du cancer – année (étendue)	3 (1-24)	-
Diagnostic retenu pour la PID		-
FPI – n (%)	15 (30,6)	-
PID associée aux connectivites – n (%)	11 (22,4)	-
Fibrose liée au tabac – n (%)	4 (8,1)	-
Pneumoconiose – n (%)	3 (6)	-
PID associée aux vascularites – n (%)	1 (2)	-
IPAF – n (%)	2 (4,1)	-
PINS idiopathique – n (%)	1 (2)	-
PID inclassable – n (%)	2 (4,1)	-
Sans diagnostic – n (%)	10 (20,4)	-
Pattern TDM		-
PIC certaine – n (%)	14 (28.6)	-
PIC probable – n (%)	12 (24.5)	-
Indéterminé pour PIC – n (%)	11 (22.4)	-
PINS – n (%)	7 (14.3)	-
AEF – n (%)	3 (6.1)	-
Pneumoconiose – n (%)	2 (4.1)	-
Traitement anti-fibrosant – n (%)	9 (18,4)	-
Traitement immunosuppresseur – n (%)	9 (18,4)	-

3. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives

Le diagnostic histologique de la maladie néoplasique a été obtenu lors d'un examen réalisé sous anesthésie générale dans 28,8% des cas avec un taux de complication global (quel que soit la méthode diagnostique) de 15,9%, dont la présence d'un pneumothorax secondaire chez sept patients (et considéré comme prolongé chez un patient), deux complications hémorragiques et un décès par choc cardiogénique, secondaire à une atteinte cardiaque de sclérodermie, survenu dans le post opératoire immédiat.

Sur le plan thérapeutique, 83.7% des patients ont reçu au moins une ligne de traitement. Le traitement de première ligne comprenait de la chimiothérapie dans 58.5% des cas. Un

traitement par radiothérapie était réalisé chez 17.1% des patients et de façon associée à la chimiothérapie chez un patient (2.4%). Cinq patients (soit 71% des patients traités par radiothérapie) ont bénéficié de modalités stéréotaxiques exclusives. Un patient (2,4%) a bénéficié d'un traitement par radiofréquence. Enfin, une chirurgie a été proposée dans 41.5% des cas selon les modalités suivantes : lobectomie (88.2%), pneumonectomie (5.9%), pleurodèse (5.9%). Aucun patient ne s'est vu proposer de traitement par immunothérapie ou thérapie ciblée en première ligne. En seconde ligne, les patients étaient traités par chimiothérapie (n=17, 85%), radiothérapie (n=2, 10%), chirurgie (n=1, 5%), immunothérapie (n=1, 5%), thérapie ciblée (n=1, 5%). Le taux de réponse à la chimiothérapie de première ligne était de 38,1%, le taux de contrôle de la maladie de 81%.

Au total, cinq patients (10,2%) ont présenté une exacerbation de PID au cours du suivi avec un taux de mortalité de 60%. Quatre sont survenues dans les suites immédiates de démarches thérapeutiques : deux exacerbations sont survenues après chirurgie de lobectomie (dont un décès) et deux exacerbations (d'origine médicamenteuse) au cours d'un traitement par chimiothérapie (association carboplatine/pemetrexed et pemetrexed seul) dont une fatale. Un patient a présenté une exacerbation de PID (ayant conduit au décès) très à distance d'une lobectomie (qui avait été réalisée 8 ans auparavant) et donc non imputable à la chirurgie. Enfin, nous notons, dans notre cohorte, deux cas de pneumopathies radiques documentées de grade > II dont un cas après irradiation stéréotaxique, soit un taux de complications spécifiques de 33%.

Tableau 4 : Caractéristiques thérapeutiques		
Variable	n = 49	Manquant -n
Nombre de lignes de traitement		-
0 – n (%)	8 (16.3)	-
1 – n (%)	21 (42.9)	-
2 – n (%)	12 (24.5)	-
3 – n (%)	4 (8.2)	-
4 – n (%)	4 (8.2)	-
Traitement de première ligne		-
Radiothérapie – n (%)	7 (17.1)	-
Chirurgie – n (%)	17 (41.5)	-
Radiofréquence – n (%)	1 (2,4)	-

Immunothérapie – n (%)	0 (0)	-
Thérapie ciblée – n (%)	0 (0)	-
Chimiothérapie – n (%)	24 (58.5)	-
Efficacité de la chimiothérapie (1 ^{ère} ligne)		-
Taux de réponse – n (%)	8 (38.1)	3
Taux de contrôle de la maladie – n (%)	17 (81.0)	3
Complications des examens diagnostics – n (%)	7 (15.9)	5
Pneumothorax – n	4	-
Hémorragie – n	2	-
Exacerbation de PID – n	1	-
Exacerbations de PID – n (%)	5 (10,2)	-

Tout stade confondu, la survie sans progression médiane sous traitement de première ligne était de 8.5 mois (95%CI [5.3;12.7]). Elle était de 12.7 mois pour les stades localisés (I-II), 5.1 mois pour les stades localement avancés et 4 mois pour les stades métastatiques (**Tableau 5 ; Figure 3**). La survie globale médiane était de 16.7 mois (95%CI [10.1 ;34.5]) tout stade confondu, 34.5 mois pour les stades I-II, 6.1 mois pour les stades III et 11.2 mois pour les stades IV (**Tableau 5 ; Figure 4**).

Tableau 5 : Caractéristiques évolutives sous traitement (n=41)		
	Survie sans progression (1ere ligne)	Survie globale
n = 41 – mois [95%CI]	8.5 [5.3;12.7]	16.7 [10.1 ;34.5]
Stade I, II – mois [95%CI]	12.7 [6.1;29.7]	34.5 [14.1;85.2]
Stade III – mois [95%CI]	5.1 [1.7;9.7]	6.1 [1.7;17.2]
Stade IV – mois [95%CI]	4.0 [1.1; .]	11.2 [1.1; .]

La cause du décès était connue chez 20 (50%) des 40 patients décédés à la date des dernières nouvelles. 60% des décès étaient en lien avec une complication évolutive du cancer. 15% étaient secondaires à une complication des traitements du cancer (dont 2 exacerbations de PID et 1 pneumopathie radique). Enfin, 20% des décès étaient d'origine autre (infectieuse et cardiovasculaire notamment) et 1 patient décédait d'une exacerbation de PID après un intervalle libre de 8 ans suivant une lobectomie et en contexte de récurrence néoplasique. Au total, 15% des décès étaient donc en lien direct avec la PID.

Figure 3 : Survie sans récidence, survie sans progression (1^{ère} ligne).

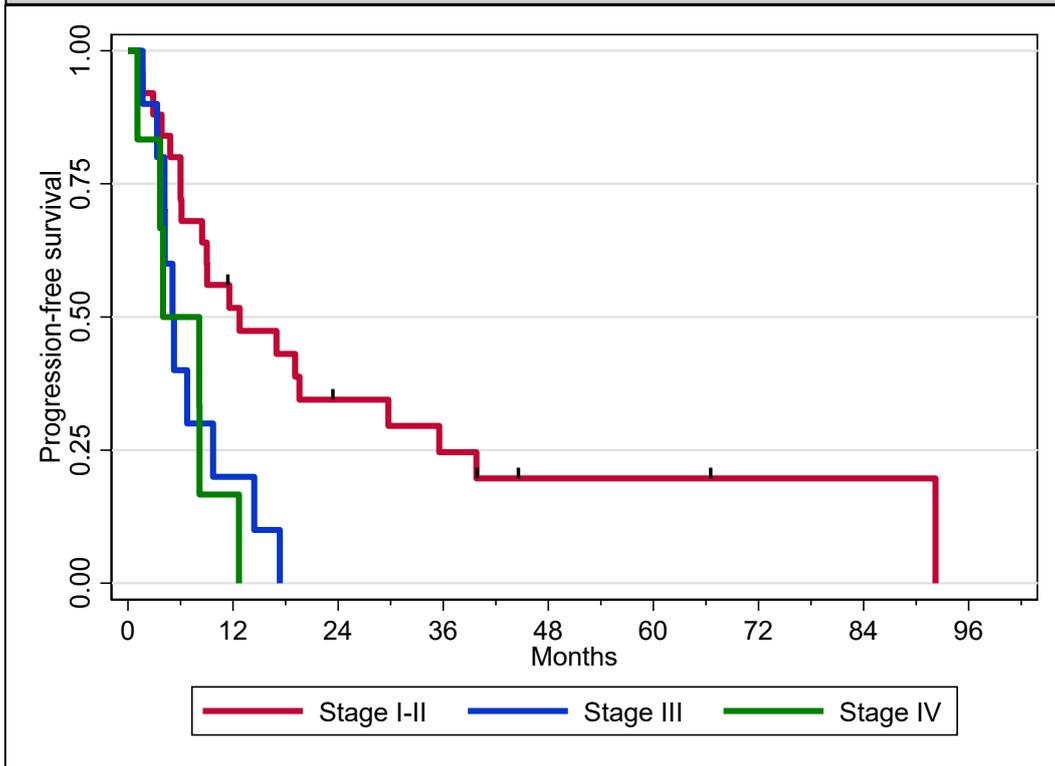
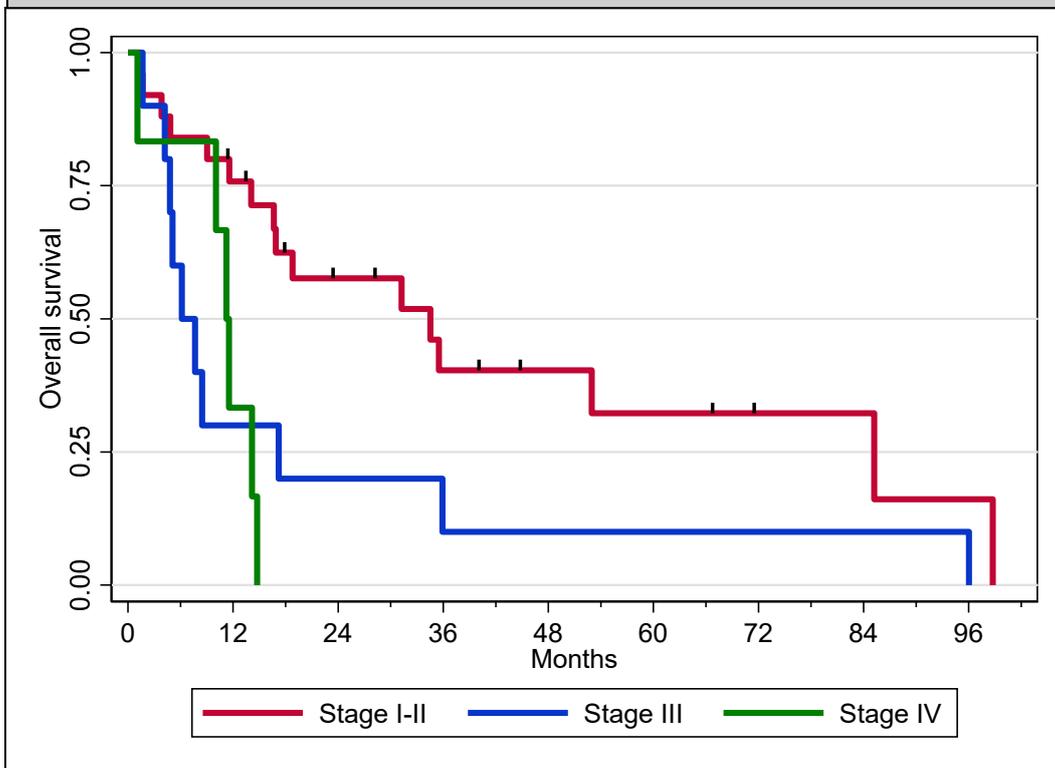


Figure 4 : Survie globale sous traitement.



4. Caractéristiques immunohistochimiques

L'analyse immunohistochimique (**Tableau 6**) était réalisée chez 23 patients. 65.2% des échantillons analysés ne montraient pas d'expression de la protéine PD-L1 à la surface des cellules tumorales ou des lymphocytes du microenvironnement tumoral. Elle était exprimée de façon modérée (1 à 49%), respectivement sur les cellules tumorales et les lymphocytes, chez 30.4% et 34.8% des patients. Un seul échantillon retrouvait une expression de PD-L1 >50% sur cellules tumorales chez un patient présentant une PID associée à une sclérodermie systémique avec pattern scanographique de PIC probable. L'infiltration lymphocytaire tumorale, évaluée par le marquage CD8, était considérée comme modérée (marquage entre 1 et 49%) pour l'ensemble des patients.

Tableau 6 : analyse immunohistochimique	
Antigène	n = 23
PD-L1 (Cellules tumorales)	
0% – n (%)	15 (65.2)
1 – 49% – n (%)	7 (30.4)
> 50% – n (%)	1 (4.3)
PD-L1 (Lymphocytes)	
0% – n (%)	15 (65.2)
1 – 49% – n (%)	8 (34.8)
> 50% – n (%)	0 (0)
CD8 (Lymphocytes)	
0% – n (%)	0 (0)
1 – 49% – n (%)	23 (100.0)
> 50% – n (%)	0 (0)

5. Caractéristiques moléculaires

L'analyse par séquençage moléculaire à « haut débit » a été réalisée chez 14 patients pour lesquels il y avait suffisamment de matériel moléculaire analysable et dont les caractéristiques cliniques sont présentées dans le **tableau 7**. Nous observons une prédominance d'hommes (78.6%) au passé tabagique (85.7%) et présentant un

adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde dans, respectivement, 50% et 42.9% des cas. Les pathologies interstitielles les plus représentées étaient les FPI (28.6%) et PID associées aux connectivites (37.5%) avec des patterns scanographiques de PIC (35.7%), PINS (28.6%) et indéterminé pour PIC (21.4%).

La charge mutationnelle (TMB) était considérée basse (0 - 5 Mut/Mb) ou intermédiaire (6 – 19 Mut/Mb) chez, respectivement, 69.2% et 30.8% des tumeurs analysées avec une médiane de 3.78 Mut/Mb. L'ensemble des patients présentait un statut microsatellitaire stable (**tableau 8**).

Au moins une mutation a été mise en évidence sur 197 des 324 gènes analysés. La fréquence de mutation pour chaque gène est donnée dans le **tableau 9**. TP53 était le gène qui présentait le plus grand nombre de mutations avec une fréquence de 71.4%. Ces mutations étaient impliquées dans 949 voies de signalisations après analyse dans la base de données Reactome. Les 25 voies de signalisation les plus significativement impactées sont présentées sur la **figure 5**.

Tableau 7 : caractéristiques de la population analysée.		
Variabiles	n = 14	Manquant
Genre, homme – n (%)	11 (78.6)	-
Age - années (étendue)	66.5 (58.0 - 9.0)	-
Tabac		
Actuel ou passé – n (%)	12 (85.7)	-
Paquet/année – n (étendue)	17.5 (0 - 60.0)	2
Amiante – n (%)	2 (14.3)	-
ECOG		1
0 – 1 – n (%)	12 (92.3)	-
>1 – n (%)	1 (7.7)	-
CVF		
Valeur – L	3.2	1
Pourcentage de la valeur prédite - %	96	1
DLCO - % (étendue)	52 (28 - 100)	-
Histologie		
Adénocarcinome – n (%)	7 (50)	-
Carcinome épidermoïde – n (%)	6 (42.9)	-

Carcinome à petites cellules – n (%)	1 (7.1)	-
Stade pathologique		-
I, II – n (%)	10 (71.4)	-
III – n (%)	2 (14.3)	-
IV – n (%)	2 (14.3)	-
Diagnostic retenu pour la PID		-
FPI – n (%)	4 (28.6)	-
PID associée aux connectivites – n (%)	5 (35.7)	-
Fibrose liée au tabac – n (%)	1 (7.1)	-
Pneumoconiose – n (%)	1 (7.1)	-
PID associée aux vascularites – n (%)	0 (0)	-
IAPAF – n (%)	0 (0)	-
PINS idiopathique – n (%)	0 (0)	-
PID inclassable – n (%)	2 (14.3)	-
Sans diagnostic – n (%)	1 (7.1)	-
Pattern TDM		-
PIC certaine – n (%)	2 (14.3)	-
PIC probable – n (%)	3 (21.4)	-
Indéterminé pour PIC – n (%)	3 (21.4)	-
PINS – n (%)	4 (28.6)	-
AEF – n (%)	1 (7.1)	-
Pneumoconiose – n (%)	1 (7.1)	-

Tableau 8 : analyses moléculaires			
Variable		n = 14	Manquant
TMB : statut			1
Haut – n (%)		0 (0)	-
Intermédiaire – n (%)		4 (30.8)	-
Bas – n (%)		9 (69.2)	-
TMB : valeur (Mut/Mb)		3.78 (0 - 15.13)	1
MSI : statut			2
MSI-H		0 (0)	-
MSS		12 (100)	-

Tableau 9 : Fréquence des altérations moléculaires.				
Fréquence (n=14)	Gène (n = 197)			
10 (71.4%)	TP53			
5 (35.7%)	IRS2	MLL2		
4 (28.6%)	ASXL1	NOTCH1		
3 (21.4%)	SPEN	ATM	ALK	BRCA2
	CDKN2A	CDKN2A_loss	CDKN2B_loss	ERCC4
	MTAP_loss	PDGFRA	RICTOR_amp	STK11
	TNFAIP3			
2 (14.3%)	ALOX12B	CASP8	CCND1_amp	CIC
	EP300	ERBB2	FGF19_amp	FGF3_amp
	FGF4_amp	KRAS	MED12	MSH6
	NF1	NFE2L2	NKX2-1	PARP1
	PIK3C2G	POLE	SDHA_amp	SDHD
	TSC2			
1 (7.1%)	APC	HGF	MST1R	POLD1
	TGFBR2	ABL1	AKT3	ATR
	ATRX	BAP1	BAP1_loss	BCL6
	BRCA1	BRIP1	CCND2	CD22

CD274_amp	CTCF	CTNNB1	CUL3
CUL4A_amp	DDR1	EGFR	EMSY_amp
ERBB3	ERBB4	FAM123B	FANCL
FGF10_amp	FLT1	FOXL2	GNAS
GRM3	IKZF1	JAK2_amp	KDM5C
KDR	KEAP1	KEL	LYN
MCL1	MERTK	MET	MLH1
MYCL1	MYC_amp	NBN	NF2
NOTCH2	NOTCH3	NT5C2	PDCD1
PDCD1LG2_amp	PDGFRB	PIK3C2B	PIK3CA
PMS2	PTCH1	PTEN	PTPN11
RAD21_amp	RAD51	RAD51D_amp	RAD54L
RAF1	RB1	RB1_loss	RBM10
RNF43	ROS1	RPTOR	SF3B1
SGK1	SMAD2	SMARCA4	SOCS1
STAT3	ZNF703		

Les anomalies de transduction du signal de prolifération par mutation des récepteurs de facteurs de croissance ou des seconds messagers concernaient principalement la voie TGF- β (transforming growth factor bêta) ainsi que les voies de signalisation PDGFR (platelet derived growth factor receptor), FGFR (fibroblast growth factor receptor), EGFR (epidermal growth factor receptor, ou ErbB1), Wnt, MAPK (Mitogen-activated protein kinases), ErbB2 (erythroblastic oncogene B2, ou HER2), PI3K/AKT (Phosphoinositide 3-kinase / protéine kinase B) et NOTCH1 (Notch homolog 1).

La voie de signalisation PI3K/AKT possède un rôle important dans la survie cellulaire, la régulation du cycle cellulaire et est souvent activée dans les proliférations tumorales. Différentes modifications dans cette voie de signalisation ont été retrouvées :

- Un gain de fonction par mutation du récepteur transmembranaire PI3K entraînant une activation de l'enzyme protéine kinase AKT en l'absence de stimulation par un facteur de croissance (*constitutive signaling by aberrant PI3K in cancer*)
- La présence de mutations de gènes entraînant une dérégulation de PIP3, second messenger impliqué dans l'activation de l'enzyme AKT. On observe ainsi des mutations

génétiques responsables d'une levée d'inhibition de PIP3 (*negative regulation of the PI3K/AKT network*) ou de son activation (*PI5P, PP2A and IER3 regulate PI2K/AKT signaling*).

- Une perte de fonction de la protéine PTEN impliquée dans la régulation négative du récepteur transmembranaire PI3K (*PI3K/AKT signaling in cancer*)

La voie de signalisation dite des « MAP Kinases » qui contrôle la prolifération cellulaire était impactée de façon significative (*MAPK family signaling cascades*) via :

- L'activation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK (*RAF/MAP kinase cascade*)
- L'activation indépendante des kinases MAPK1 et MAPK3 (*MAPK1/MAPK3 signaling*)

Les voies MAPK et PI3K/AKT sont également activées du fait de modifications, en amont, de la protéine tyrosine kinase FLT3 (*Feline McDonough Sarcoma-like tyrosine kinase*) ou du récepteur de type 1 de l'IGFR (*signaling by type 1 insuline-like growth factor receptor*)

Une dysrégulation des points de contrôle du cycle cellulaire était observée aboutissant à la promotion de l'interphase et la transition en phase G1 via l'activation de cyclines de type D (CDK) (*cyclin D associated events in G1*) ou l'activation indépendante de leur cible principale, la protéine du rétinoblastome (*G1 phase*). Les mécanismes de réparation de l'ADN étaient, quant à eux, perturbés via la présence de mutation du gène codant pour le facteur de transcription TP53 entraînant une inactivation de la protéine ou la mutation de MLH1 et PMS2 du système de réparation des mésappariements (« *mismatch repair* »).

Enfin la voie NOTCH était impliquée. Elle possède un rôle de facteur de transcription majeur et son activation est considérée comme fortement oncogénique ou au contraire suppresseur de tumeur en fonction des situations.

Figure 5 : voies de signalisation significativement impactées (analyse Reactome)

Pathway name	Entities				Reactions	
	found	ratio	p-value	FDR*	found	ratio
Diseases of signal transduction by growth factor receptors and second messengers	43 / 484	0.033	1.11e-16	2.19e-14	273 / 358	0.028
Generic Transcription Pathway	77 / 1,553	0.107	1.11e-16	2.19e-14	341 / 824	0.065
RNA Polymerase II Transcription	78 / 1,692	0.117	1.11e-16	2.19e-14	346 / 885	0.07
Gene expression (Transcription)	79 / 1,850	0.127	1.11e-16	2.19e-14	352 / 996	0.078
PI3K/AKT Signaling in Cancer	22 / 134	0.009	1.11e-16	2.19e-14	7 / 21	0.002
PIP3 activates AKT signaling	29 / 316	0.022	6.44e-15	1.06e-12	68 / 86	0.007
Transcriptional Regulation by TP53	35 / 486	0.033	1.03e-14	1.45e-12	193 / 259	0.02
Intracellular signaling by second messengers	29 / 363	0.025	2.02e-13	2.48e-11	68 / 114	0.009
Negative regulation of the PI3K/AKT network	19 / 134	0.009	2.49e-13	2.71e-11	5 / 10	7.87e-04
Constitutive Signaling by Aberrant PI3K in Cancer	17 / 103	0.007	4.40e-13	4.31e-11	2 / 2	1.57e-04
FLT3 Signaling	26 / 311	0.021	1.44e-12	1.28e-10	32 / 61	0.005
MAPK family signaling cascades	27 / 348	0.024	2.84e-12	2.33e-10	31 / 86	0.007
PI5P, PP2A and IER3 Regulate PI3K/AKT Signaling	17 / 126	0.009	1.01e-11	7.56e-10	2 / 7	5.51e-04
Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	35 / 622	0.043	1.09e-11	7.61e-10	440 / 698	0.055
Signal Transduction	94 / 3,364	0.232	1.30e-11	8.45e-10	961 / 2,347	0.185
MAPK1/MAPK3 signaling	24 / 297	0.02	2.21e-11	1.35e-09	27 / 46	0.004
RAF/MAP kinase cascade	23 / 290	0.02	8.50e-11	4.59e-09	25 / 39	0.003
TP53 Regulates Transcription of DNA Repair Genes	14 / 89	0.006	9.98e-11	5.09e-09	15 / 17	0.001
Cyclin D associated events in G1	11 / 48	0.003	2.21e-10	1.02e-08	12 / 14	0.001
G1 Phase	11 / 48	0.003	2.21e-10	1.02e-08	12 / 14	0.001
Signaling by Type 1 Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF1R)	12 / 73	0.005	1.37e-09	6.03e-08	8 / 19	0.001
Cytokine Signaling in Immune system	47 / 1,261	0.087	2.42e-09	1.02e-07	267 / 699	0.055
IRS-mediated signalling	11 / 65	0.004	5.01e-09	1.95e-07	4 / 9	7.09e-04
IRS-related events triggered by IGF1R	11 / 69	0.005	9.18e-09	3.40e-07	6 / 12	9.45e-04
Pre-NOTCH Transcription and Translation	12 / 89	0.006	1.20e-08	4.33e-07	21 / 28	0.002

VI. DISCUSSION

L'objectif principal de l'étude était l'analyse descriptive des patients présentant un CBP développé sur une PID fibrosante préexistante et la caractérisation du profil moléculaire et immunohistochimique tumoral.

Dans notre cohorte, nous retrouvons une majorité d'hommes, avec une exposition tabagique significative. L'adénocarcinome était le sous type histologique le plus fréquent dans la population analysée, devant les carcinomes épidermoïdes, avec des proportions relativement comparables à celles observées dans la population générale en France lors de l'étude KBP-2010 menée par le Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG) (47). Ces résultats sont également concordants avec les données de la littérature qui retrouvent une majorité d'adénocarcinomes dans les CBP associés aux PID (48). Cependant, dans le sous-groupe spécifique des FPI, le sous type épidermoïde a souvent été décrit comme majoritaire, notamment dans les zones basales et périphériques où la mutilation fibreuse est la plus importante (35,49,50). Nous retrouvons, dans notre étude, un taux de 40% de carcinomes épidermoïdes et 53.3% d'adénocarcinomes dans le sous-groupe FPI alors que ces proportions étaient, respectivement, de 18.2% et 81.8% chez les patients présentant une PID associée à une connectivite. De façon concordante, 77% des lésions considérées primitives étaient situées en zone de fibrose.

Contrairement aux données disponibles en population générale, dans laquelle les CBP sont majoritairement métastatiques au diagnostic (dans 58.3% des cas dans l'étude KBP-2010), 51% des diagnostics de CBP associés aux PID étaient effectués à un stade localisé (stades I et II) alors que les stades IV ne représentaient que 14% des diagnostics. Cette différence s'explique par le suivi scanographique régulier mis en place dans la prise en charge des PID fibrosantes permettant un dépistage individuel du CBP dans cette situation et un diagnostic à un stade plus précoce. Il n'existe pas de recommandation officielle quant à la fréquence de réalisation des scanners pour le suivi des PID fibrosantes mais certains avis d'experts conseillent une TDM annuelle pour le suivi des FPI notamment (45). Il reste néanmoins nécessaire d'établir la preuve du bénéfice des thérapeutiques anti-cancéreuses dans cette population afin de justifier cette démarche à titre systématique.

Comme précédemment décrit (28), il semble que deux pathologies interstitielles fibrosantes soient particulièrement associées à la survenue de CBP. La FPI et les PID associées aux sclérodermies étaient en effet les diagnostics étiologiques de PID les plus fréquemment

rencontrés dans notre cohorte. L'association entre FPI et CBP est maintenant bien documentée dans la littérature et l'existence d'une FPI est connue pour être un facteur de risque indépendant de CBP malgré les facteurs confondants souvent présents (50). Bien que l'apparition d'un CBP chez les patients atteints de sclérodémie soit décrite comme une complication classique, notamment en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle fibrosante associée, cette association est moins documentée. Pourtant les enjeux thérapeutiques paraissent particuliers en raison d'une évolutivité plus lente de la fibrose pulmonaire (51). Seulement deux patients inclus dans notre cohorte présentaient un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde avec PID fibrosante et CBP. En 2018, dans une cohorte rétrospective de 24 patients présentant une PID associée aux connectivites et un CBP, Watanabe et al retrouvaient 54% de polyarthrites rhumatoïdes et 29% de sclérosidermies. Un biais de sélection est cependant très probable. De façon notable, un patient sur cinq (20.4%) présentait une authentique PID fibrosante scanographique restée sans diagnostic faute d'explorations suffisantes. Une explication possible est la fréquence des diagnostics simultanés de PID et de CBP dans cette population (60%) et une prise en charge oncologique considérée prioritaire ou un état clinique dégradé redevable d'une prise en charge palliative exclusive (chez 40% des patients non explorés). Les données de notre étude suggèrent cependant qu'un bilan étiologique minimal à la recherche d'arguments pour une pneumoconiose ou une connectivite permettrait d'identifier ces deux étiologies les plus fréquentes après la FPI en situation de cancer sur fibrose.

Enfin, le pattern scanographique le plus fréquemment rencontré était celui de PIC (PIC certaine ou PIC probable), dans 53.1% des cas. Bien que ce soit un aspect scanographique typiquement rencontré dans les FPI, qui était la PID la plus fréquente dans notre cohorte, il semble qu'il soit particulièrement associé à la survenue de CBP. Ces patients présentent par ailleurs un pronostic particulièrement sombre du fait d'exacerbations induites par les thérapeutiques, notamment la chirurgie, plus fréquentes (28). Nous devons déplorer un manque de puissance de cette étude, ne permettant pas de poser de conclusions d'analyses comparatives selon le diagnostic de PID ou le pattern scanographique.

Sur le plan thérapeutique, il est intéressant de noter qu'aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par immunothérapie et seulement un patient a reçu une immunothérapie en deuxième ligne. Ces résultats s'expliquent par le développement récent de ces thérapeutiques et l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité disponibles pour

cette population. Une récente étude évaluant l'efficacité de l'atezolizumab en monothérapie chez des patients présentant une PII fibrosante a dû être stoppée précocement en raison d'un taux de toxicité pulmonaire de 29% tout grade confondu (23.5% de grade \geq III) (52). Aucune mutation tumorale d'intérêt clinique au moment du diagnostic n'était retrouvée chez les patients métastatiques, expliquant l'absence de prescription de thérapies ciblées en première ligne. Le traitement systémique utilisé en première ligne pour les stades métastatiques ou localement avancés était une chimiothérapie. Le taux de réponse tumorale objective ainsi que le taux de contrôle de la maladie sous chimiothérapie étaient cependant comparables à ceux observés dans la littérature en population générale (53,54). La survie globale médiane tout stade confondu était de 16.7 mois. Elle était de 34.5 mois pour les stades cliniques localisés (I et II) soit une survie à 5 ans de 32%, donc inférieure aux valeurs connues en population générale évaluant la survie à 5 ans des patients atteints de CBP entre 92% pour les stades IA et 53% pour les stades IIB (10). Cette observation est similaire pour les stades III et IV en accord avec les données de la littérature qui décrivent un pronostic aggravé des CBP associés aux PID, quelque soit le stade, et qui ne semble pas être le fait d'une moins bonne réponse aux traitements (28). Un élément notable est la superposition des courbes évaluant la survie sans progression lors d'une première ligne de traitement chez les patients atteints de CBP de stade III et IV. Une des explications possibles est la sous-représentation des traitements locaux, notamment la radiothérapie, pour les CBP de stade III associés à une PID. En effet, parmi 10 patients atteints de CBP de stade III, seulement 2 ont bénéficié d'une radiothérapie externe. Cet élément de prise en charge est compréhensible à la lumière du risque de pneumopathie radique largement augmenté en contexte de PID et semble avoir un impact pronostic important.

En accord avec les données de la littérature (28), l'évolution de la maladie néoplasique était la première cause de mortalité dans notre cohorte, argumentant l'intérêt des traitements spécifiques des CBP associés aux PID fibrosantes. L'apparition d'un CBP est un véritable tournant évolutif de ces pathologies et la morbidité des thérapeutiques anti-cancéreuses est élevée.

À ce jour, seule l'expression de PD-L1, médiateur majeur de la suppression immunitaire, sur les cellules tumorales, est validée, en pratique clinique, comme facteur pronostic de l'efficacité clinique de l'immunothérapie dans les CNPC, indépendamment de leur morphologie. Cependant d'autres facteurs pronostics sont connus. Il a été montré une

association entre réponse tumorale sous immunothérapie et une charge mutationnelle élevée (>10Mut/mb, bien qu'il n'existe pas de seuil universel) (55). L'instabilité microsatellitaire est quant à elle un facteur pronostic d'efficacité de l'immunothérapie utilisé en pratique clinique dans les tumeurs coliques (56). Elle témoigne du dysfonctionnement cellulaire lors de la réplication, notamment des systèmes de réparation de l'ADN entraînant une instabilité génomique. Charge mutationnelle et instabilité microsatellitaire sont des reflets de l'immunogénicité tumorale par l'expression de néo-antigènes tumoraux qu'elles entraînent et sont les premiers marqueurs pan-tumeur reconnus aux États-Unis pour l'utilisation du pembrolizumab en situation métastatique ou inopérable (57). L'infiltrat tissulaire par les lymphocytes T-CD8 témoigne de la capacité d'infiltration de la tumeur par le système immunitaire et d'un blocage de la réponse immune, soit au niveau cellulaire, soit par inhibition du chimiotactisme. Sur le plan immunohistochimique, nous retrouvons, dans notre cohorte, un taux d'expression de PD-L1 sur cellules tumorales considéré comme nul (0%), dans plus de deux-tiers des cas, ou modéré (1-49%). Un seul patient présentait un taux d'expression de PD-L1>50%. L'infiltrat CD8 du microenvironnement tumoral était présent, avec 100% des échantillons tumoraux présentant une expression de CD8 entre 1 et 49%. La charge mutationnelle était faible à intermédiaire chez les 14 échantillons tumoraux analysés, associée à un statut microsatellitaire stable. Ces données sont concordantes et globalement peu en faveur d'une bonne efficacité de l'immunothérapie pour la majorité des patients analysés. Aucune donnée prospective permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des immunothérapies en contexte de PID fibrosante n'est disponible à l'heure actuelle. Guyard et al retrouvaient, dans une analyse rétrospective de 16 patients présentant un CBP associé à une PID fibrosante, une expression de PD-L1 nulle (<1%) ou modérée (entre 1 et 49%) chez, respectivement, 37.5% et 56% des patients (48). Ces observations vont dans le sens d'une répartition différente de l'expression de PD-L1 avec une proportion de tumeurs exprimant fortement PD-L1 (>50%) plus faible dans cette population (58). Au contraire, les carcinomes épidermoïdes associés à une PID fibrosante de type PIC semblaient avoir une expression de PD-L1 significativement plus importante avec un infiltrat T-CD8 plus faible (59). Il convient cependant de noter qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de biomarqueur unique prédictif de l'activité des inhibiteurs de points de contrôle du système immunitaire et ces observations, à elles seules, ne permettent pas de statuer sur l'efficacité de l'immunothérapie dans cette situation. En l'absence de biomarqueur leur utilisation reste déconseillée.

L'analyse moléculaire a été effectuée sur un large panel de gènes connus pour être impliqués dans l'oncogenèse avec un nombre important de mutations retrouvées, témoin de la grande hétérogénéité tumorale caractérisant les tumeurs broncho-pulmonaires (7).

La première observation est qu'aucune anomalie moléculaire considérée comme « driver » (EGFR, ALK, ROS1, BRAF par exemple) et responsable d'un phénomène d'addiction oncogénique classiquement ciblable par les thérapeutiques disponibles à l'heure actuelle n'a été mise en évidence sur ces analyses. Ces résultats sont similaires avec de récentes données publiées chez 17 patients présentant un CBP développé sur FPI (60). Cependant, certains patients présentaient une mutation de gènes, KRAS ou ERBB2 par exemple, cibles potentielles pour des traitements de thérapies ciblées en cours d'évaluation clinique (61).

Le gène TP53 était le plus fréquemment muté dans notre analyse (chez 71.4% des patients). Le rôle de la protéine p53 dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose est maintenant bien connu. Dans les CBP, les données de la littérature sont concordantes et retrouvent une fréquence de mutations comparable, dans 65% des cas (62). Enfin, il semble que les mutations de TP53 soient particulièrement associées aux CBP induits par le tabagisme, exposition très fréquente dans notre population, et qui représente probablement un facteur de confusion majeur (48).

14% des patients (29% des ADC) présentaient une mutation du gène KRAS. Également très largement associé au tabagisme dans la population générale il est habituellement l'oncogène le plus souvent retrouvé dans les CBP (plus de 30% des ADC) (62). Ces résultats sont en accord avec les données de Kojima et al. qui ne trouvaient pas de différence du taux de mutation du gène KRAS chez les ADC associés aux PIC ou en l'absence de PID. Il est intéressant de noter que les altérations de TP53 et KRAS caractérisent les patients présentant une FPI, au sein de tissus exempts de prolifération tumorale (45,60).

Aucune mutation du gène EGFR n'a été retrouvée alors qu'il s'agit du troisième gène le plus fréquemment impliqué dans les CBP (environ 10% des CBP). Cette observation est probablement expliquée par une proportion importante d'hommes tabagiques dans notre cohorte mais a déjà été décrite chez les patients présentant un CBP associé à une FPI où la fréquence des mutations de l'EGFR est significativement plus faible (63,64). De même aucune translocation ALK-EML4 n'a été mise en évidence. La fréquence de cette mutation ne semble pas différer chez les patients présentant une PID idiopathique d'après les données de la littérature (64) mais sa relative rareté (environ 4% des ADC en population générale)

n'autorise pas de conclusion solide. Trois mutations ponctuelles de ALK dont la valeur pronostique est inconnue ont tout de même été mises en évidence.

L'analyse des voies de signalisation impactées par ces mutations permet une compréhension plus globale des mécanismes en jeu. De plus, l'analyse Reactome permet l'obtention de résultats quantitatifs et une visualisation du niveau et de l'importance des modifications au sein des voies impactées. La voie PI3K/AKT était ainsi fortement altérée via différents mécanismes précédemment décrits. Elle est connue pour être impliquée à la fois dans des pathologies fibroprolifératives, avec un rôle dans la prolifération des fibroblastes pulmonaires chez l'homme, mais aussi cancéreuses en assurant la survie cellulaire (65). Parmi les voies de signalisation dépendantes de facteurs de croissance retrouvées activées dans nos analyses, la voie TGF β , signalisation pro-fibrosante majeure et promotrice de la transition épithélio-mésenchymateuse (45) était la plus impactée. Cette voie a également un rôle important dans la prolifération (effet pro-mitotique) et la progression (franchissement de la membrane basale et métastases) tumorale et constitue une cible de recherche pour le développement de traitements des CNPC (66).

Ces observations, concordantes avec les données de la littérature, laissent penser que le développement de CBP sur terrain de fibrose pulmonaire (sans être exclusivement des FPI) puisse être soutenu par la mise en jeu de mécanismes biologiques communs avec des implications thérapeutiques potentielles. Notamment, les traitements anti-fibrosants actuellement commercialisés (pirfenidone) ciblant, entre autres, la transition épithélio-mésenchymateuse et la voie TGF β sont une piste prometteuse. Un premier essai randomisé évaluant l'intérêt de l'association Nintédanib et Nab-paclitaxel versus paclitaxel seul est actuellement en cours (60). Il s'agit du premier essai randomisé conduit spécifiquement dans cette population. Il pourrait par ailleurs exister un effet prophylactique avec une diminution observée de l'incidence des CBP dans les FPI traitées par Pirfenidone (40). Une étude pré clinique a quant à elle montré qu'un blocage de la voie PI3K/AKT permettait de prévenir les fibroses pulmonaires induites par la Bléomycine chez le rat (67). L'omipalisib, un inhibiteur spécifique de cette voie fait actuellement l'objet d'évaluation dans le traitement des FPI avec un essai de phase 1 récemment publié montrant une tolérance acceptable du médicament chez 17 patients et confirmant une activité pharmacodynamique sur l'argument d'une réduction de la fixation tomographique des zones de fibroses pulmonaire (68). Enfin, la voie Wnt/ β -catenin, retrouvée impliquée dans nos analyses est également connue pour

participer au développement de fibroses dans de nombreux organes. Son blocage spécifique par un anticorps monoclonal (OMP-131R10) fait l'objet de recherches avec des résultats pré cliniques intéressants sur des modèles de fibrose pulmonaire (69).

Notre étude présente l'intérêt principal d'une description des CBP développés en contexte de PID fibrosante avec des critères de sélection larges des patients autorisant une analyse des pratiques cliniques de vie réelle dans le domaine. Il s'agit également de la première étude, à notre connaissance, à offrir une analyse immunohistochimique et moléculaire selon un panel aussi large pour cette population. Cependant, plusieurs biais sont probables. Tout d'abord, il existe un biais de sélection et notamment un biais de type « effet centre » en raison d'une étude monocentrique réalisée sur le CHU de Toulouse, centre de compétences en maladies rares pulmonaires. Il existe également un biais d'information dans le recueil des données du fait d'une méthodologie rétrospective qui reste cependant plus adaptée dans ce contexte de maladies rares. Enfin, l'absence de groupe contrôle, notamment concernant les analyses moléculaires, ne permet pas de conclure sur la spécificité des anomalies mises en évidence et un faible effectif est responsable d'un biais de confusion.

La prise en charge de ces patients reste un enjeu singulier pour le praticien. En raison, principalement, de la rareté relative des PID fibrosantes, il est particulièrement difficile d'obtenir des résultats d'essais contrôlés évaluant l'intérêt des traitements du CBP chez ces patients. La recherche académique doit pouvoir se concentrer sur une analyse de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des nouveaux traitements à disposition des cliniciens dans cette situation afin d'offrir la meilleure prise en charge possible. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans l'oncogenèse sur terrain de fibrose devrait permettre de développer des stratégies thérapeutiques dédiées.

VII. CONCLUSION

Nous rapportons, dans cette étude, une description clinique et moléculaire de cancers broncho-pulmonaires développés en contexte de pneumopathie interstitielle fibrosante. Nos observations retrouvent une nette majorité de patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique ou une pneumopathie interstitielle associée à une sclérodermie, deux pathologies dont le risque de complication néoplasique pulmonaire apparaît majeur. Ces patients présentent un pronostic péjoratif quelque soit le stade de la pathologie tumorale. Néanmoins, nos résultats plaident en faveur d'une détection et d'une prise en charge précoce de ces complications néoplasiques tant la mortalité spécifique par cancer est importante. La prise en charge des stades avancés ou métastatiques nécessite une meilleure caractérisation de leur profil phénotypique et génotypique. L'analyse des marqueurs prédictifs de l'efficacité des immunothérapies ciblant les points de contrôle immunitaire est globalement peu en faveur d'un bénéfice de ces traitements pour la population étudiée. L'étude génomique met en exergue une sur-représentation, sur les prélèvements tumoraux, de modifications de voies de signalisation connues pour être impliquées dans les processus fibrosants pulmonaires. Cette observation laisse suggérer un continuum dans le développement de la fibrose pulmonaire vers le cancer, et peut être la base de stratégies thérapeutiques spécifiques.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
E. SERRANO
27.08.2020

Vu le Président de thèse
le 18/08/2020

Professeur Alain DIDIER
Chef de Service - RPPS : 10002658453
Pôle des Voies Respiratoires
CHU Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
3. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health.* 1997 Mar;50(4):307–64.
4. Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurrengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med.* 2010 Apr;52(4):399–406.
5. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med.* 2005 Sep;11(5):431–7.
6. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2015
7. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018 24;553(7689):446–54.
8. Płoski R. Chapter 1 - Next Generation Sequencing—General Information about the Technology, Possibilities, and Limitations. In: Demkow U, Płoski R, editors. *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing.* Boston: Academic Press; 2016. p. 1–18.
9. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl.* 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.
10. 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.* 2016 Jan;11(1):39–51.
11. INCA. *Cancers broncho-pulmonaires. Les Parcours de Soins.* 2013.
12. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395–409.
13. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, Peters RB, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):907–16.
14. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2517–9.

15. Delaunay M. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. :11.
16. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007 Mar;7(3):169–81.
17. Rosas IO, Dellaripa PF, Lederer DJ, Khanna D, Young LR, Martinez FJ. Interstitial Lung Disease: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Apr;11(Supplement 3):S169–77.
18. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan 15;165(2):277–304.
19. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
20. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*. 2018 Dec 31;27(150):180077.
21. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. 2017 Aug;50(2):1602419.
22. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1811–23.
23. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071–82.
24. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2011 May 21;377(9779):1760–9.
25. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518–28.
26. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.
27. Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. *Cancer*. 1965 Mar;18:322–51.

28. Naccache J-M, Gibiot Q, Monnet I, Antoine M, Wislez M, Chouaid C, et al. Lung cancer and interstitial lung disease: a literature review. *J Thorac Dis.* 2018 Jun;10(6):3829–44.
29. Jung HI, Park JS, Lee M-Y, Park B, Kim HJ, Park SH, et al. Prevalence of lung cancer in patients with interstitial lung disease is higher than in those with chronic obstructive pulmonary disease: *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(11):e0071.
30. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jan;149(1):64–9, 70.e1-2.
31. Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2011 Jul;6(7):1229–35.
32. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):788–824.
33. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018 Feb;6(2):138–53.
34. Orphanet. Fibrose pulmonaire idiopathique. 2019;
35. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Nov;21(6):626–33.
36. Yoo H, Jeong B-H, Chung MJ, Lee KS, Kwon OJ, Chung MP. Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2019 Aug 14;19(1):149.
37. Y. Y, J. F, M. T, S. B, T. I. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int.* 2001 Nov 1;21(3):106–11.
38. Kuramochi J, Inase N, Miyazaki Y, Kawachi H, Takemura T, Yoshizawa Y. Lung Cancer in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration.* 2011;82(3):263–7.
39. Ichihara E, Miyahara N, Maeda Y, Kiura K. Managing Lung Cancer with Comorbid Interstitial Pneumonia. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2020 Jan 15;59(2):163–7.
40. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig.* 2018 Jan;56(1):72–9.
41. Sekihara K, Aokage K, Miyoshi T, Tane K, Ishii G, Tsuboi M. Perioperative pirfenidone treatment as prophylaxis against acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center analysis. *Surg Today.* 2020 Mar 6;

42. Kanayama M, Mori M, Matsumiya H, Taira A, Shinohara S, Kuwata T, et al. Perioperative pirfenidone treatment for lung cancer patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Today*. 2020 May;50(5):469–74.
43. Duchemann B, Didier M, Pailler M-C, Brillet P-Y, Kambouchner M, Uzunhan Y, et al. [Can nivolumab be used safely in idiopathic pulmonary fibrosis?]. *Rev Mal Respir*. 2019 Feb;36(2):209–13.
44. Yamaguchi S, Ohguri T, Matsuki Y, Yahara K, Oki H, Imada H, et al. Radiotherapy for thoracic tumors: association between subclinical interstitial lung disease and fatal radiation pneumonitis. *Int J Clin Oncol*. 2015 Feb;20(1):45–52.
45. Tzouveleakis A, Karampitsakos T, Gomatou G, Bouros E, Tzilas V, Manali E, et al. Lung cancer in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A retrospective multicenter study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;60:101880.
46. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 30;20(3).
47. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. [Ten-year evolution in non-small-cell lung cancer according to sex. Results of the KBP-2010-CPHG study by the College of General Hospital Respiratory Physicians]. *Rev Mal Respir*. 2014 Nov;31(9):805–16.
48. Guyard A, Danel C, Théou-Anton N, Debray M-P, Gibault L, Mordant P, et al. Morphologic and molecular study of lung cancers associated with idiopathic pulmonary fibrosis and other pulmonary fibroses. *Respir Res*. 2017;18.
49. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The Impact of Lung Cancer on Survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015 Jan;147(1):157–64.
50. Brown S-AW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(8):1041–51.
51. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Nakazawa J, Harada R, Kawaharada N, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 May;61(5):254–61.
52. Ikeda S. A phase II study of atezolizumab for pretreated non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. :31.
53. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
54. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040–51.

55. Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019 Feb;51(2):202–6.
56. Diaz LA, Le DT, Yoshino T, André T, Bendell JC, Rosales M, et al. KEYNOTE-177: Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1;36(4_suppl):TPS877–TPS877.
57. Research C for DE and. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications. FDA. 2020 Sep 7
58. Guibert N, Delaunay M, Mazières J. Targeting the immune system to treat lung cancer: rationale and clinical experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2015 Jun;9(3):105–20.
59. Ueda T, Aokage K, Nishikawa H, Neri S, Nakamura H, Sugano M, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment of usual interstitial pneumonia-associated squamous cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018 May;144(5):835–44.
60. Otsubo K, Iwama E, Ijichi K, Kubo N, Yoneshima Y, Inoue H, et al. Paired genetic analysis by next-generation sequencing of lung cancer and associated idiopathic pulmonary fibrosis. *Cancer Sci.* 2020 Jul;111(7):2482–7.
61. Sankar K, Gadgeel SM, Qin A. Molecular therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Jul 7;1–15.
62. Zhu Y, Han Y, Martinez R, Hess L. PPM10 Correlation and hierarchical clustering order analysis of top 25 co-occurring genomic alterations in non-small cell lung cancer. *Value Health.* 2020 May;23:S327.
63. Kanaji N, Tadokoro A, Kita N, Murota M, Ishii T, Takagi T, et al. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on advanced non-small cell lung cancer survival. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Aug;142(8):1855–65.
64. Kojima Y, Okudela K, Matsumura M, Omori T, Baba T, Sekine A, et al. The pathological features of idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary adenocarcinomas. *Histopathology.* 2017;70(4):568–78.
65. Conte E, Gili E, Fruciano M, Korfei M, Fagone E, Iemmolo M, et al. PI3K p110 γ overexpression in idiopathic pulmonary fibrosis lung tissue and fibroblast cells: in vitro effects of its inhibition. *Lab Invest.* 2013 May;93(5):566–76.
66. Eser PÖ, Jänne PA. TGF β pathway inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Pharmacol Ther.* 2018 Apr 1;184:112–30.
67. Wei X, Han J, Chen Z, Qi B, Wang G, Ma Y, et al. A phosphoinositide 3-kinase- γ inhibitor, AS605240 prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Jun 25;397(2):311–7.

68. Lukey PT, Harrison SA, Yang S, Man Y, Holman BF, Rashidnasab A, et al. A randomised, placebo-controlled study of omipalisib (PI3K/mTOR) in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;53(3).
69. Zhang M, Haughey M, Wang N-Y, Blease K, Kapoun AM, Couto S, et al. Targeting the Wnt signaling pathway through R-spondin 3 identifies an anti-fibrosis treatment strategy for multiple organs. *PloS One*. 2020;15(3):e0229445.

IX. ANNEXES

Annexe 1 : liste des gènes avec exons codants analysés par le séquençage FoundationOne®CDx (Fundation Medecine Inc.) pour la recherche de substitutions, insertions, délétions, altérations du nombre de copies de gènes.

<i>ABL1</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>ALOX12B</i>	<i>AMER1 (FAM123B)</i>	<i>APC</i>
<i>AR</i>	<i>ARAF</i>	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRX</i>	<i>AURKA</i>
<i>AURKB</i>	<i>AXINI</i>	<i>AXL</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BCL6</i>
<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>	<i>BTG2</i>
<i>BTK</i>	<i>C11orf30 (EMSY)</i>	<i>CALR</i>	<i>CARD11</i>	<i>CASP8</i>	<i>CBFB</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>
<i>CCND3</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CD22</i>	<i>CD274 (PD-L1)</i>	<i>CD70</i>	<i>CD79A</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDC73</i>	<i>CDH1</i>
<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>CDKN2C</i>
<i>CEBPA</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>CIC</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CSF1R</i>	<i>CSF3R</i>	<i>CTCF</i>
<i>CTNNA1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>CUL3</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CXCR4</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>	<i>DDR2</i>
<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>EED</i>	<i>EGFR</i>	<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHB1</i>	<i>EPHB4</i>
<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC4</i>	<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAM46C</i>
<i>FANCA</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCG</i>	<i>FANCL</i>	<i>FAS</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF12</i>	<i>FGF14</i>
<i>FGF19</i>	<i>FGF23</i>	<i>FGF3</i>	<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>
<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>
<i>GATA6</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>GNAI1</i>	<i>GNAI3</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GRM3</i>	<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>
<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IGF1R</i>
<i>IKBKE</i>	<i>IKZF1</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>
<i>JUN</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>	<i>KIT</i>	<i>KLHL6</i>
<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>KRAS</i>	<i>LTK</i>	<i>LYN</i>	<i>MAF</i>	<i>MAP2K1 (MEK1)</i>	<i>MAP2K2 (MEK2)</i>	<i>MAP2K4</i>
<i>MAP3K1</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MCL1</i>	<i>MDM2</i>	<i>MDM4</i>	<i>MED12</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MEN1</i>
<i>MERTK</i>	<i>MET</i>	<i>MITF</i>	<i>MKNK1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MPL</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH3</i>
<i>MSH6</i>	<i>MST1R</i>	<i>MTAP</i>	<i>MTOR</i>	<i>MUTYH</i>	<i>MYC</i>	<i>MYCL (MYCL1)</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>
<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH3</i>
<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NT5C2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PALB2</i>	<i>PARK2</i>
<i>PARP1</i>	<i>PARP2</i>	<i>PARP3</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDCD1 (PD-1)</i>	<i>PDCD1LG2 (PD-L2)</i>		<i>PDGFRA</i>
<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>	<i>PMS2</i>
<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPARG</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKARIA</i>	<i>PRKCI</i>	<i>PTCH1</i>
<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRO</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>	<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD51D</i>	<i>RAD52</i>	<i>RAD54L</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>REL</i>	<i>RET</i>
<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>	<i>ROS1</i>	<i>RPTOR</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>
<i>SF3B1</i>	<i>SGK1</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOCS1</i>
<i>SOX2</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STK11</i>	<i>SUFU</i>
<i>SYK</i>	<i>TBX3</i>	<i>TEK</i>	<i>TET2</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TIPARP</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TNFRSF14</i>	<i>TP53</i>
<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TYRO3</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>	<i>WHSC1 (MMSET)</i>	<i>WHSC1L1</i>	<i>WT1</i>
<i>XPO1</i>	<i>XRCC2</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>					

Annexe 2 : liste des gènes avec introns sélectionnés pour la recherche de réarrangements de gènes par le séquençage FoundationOne®CDx (Fundation Medecine Inc.)

<i>ALK</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CD74</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV4</i>
<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EZR</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>
<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NUTM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>
<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>RSPO2</i>	<i>SDC4</i>	<i>SLC34A2</i>	<i>TERC*</i>	<i>TERT (promoter only)**</i>	
<i>TMPRSS2</i>								

**TERC* is non-coding RNA gene.

***TERT* is gene with promoter region.

ANALYSE CLINIQUE ET MOLÉCULAIRE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES ASSOCIÉS AUX PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES FIBROSANTES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Les pneumopathies interstitielles diffuses représentent un groupe hétérogène de maladies dont certaines sont caractérisées par la présence d'une fibrose évolutive et mutilante. Connues pour représenter un facteur de risque indépendant de cancer primitif bronchique, la prise en charge de ces patients est un défi marqué par un pronostic sévère et des complications spécifiques. Notre objectif était d'apporter la description d'une cohorte de patients présentant un cancer broncho-pulmonaire compliquant une fibrose pulmonaire et d'en caractériser le profil moléculaire. Quarante-neuf patients ont été analysés. L'histologie la plus représentée était l'adénocarcinome (65.3%), suivi du carcinome épidermoïde (30.6%). Il existait une majorité de fibroses pulmonaires idiopathiques (30.6%) et de pneumopathies interstitielles associées aux connectivites (22.4%). L'aspect scanographique de pneumopathie interstitielle commune dominait. Une proportion importante de stades tumoraux précoces était observée et la réponse aux traitements était comparable aux données de population générale mais avec une survie inférieure. La principale cause de mortalité était une complication évolutive du cancer. L'étude immunohistochimique réalisée chez 28 patients retrouvait une expression de PD-L1 faible (0%) à intermédiaire (1-49%). La charge mutationnelle était basse dans 69.2% des cas et le statut microsatellitaire stable dans 100% des cas sur 14 prélèvements tumoraux éligibles à une analyse moléculaire. Le génotypage de ces échantillons montrait une atteinte fréquente du gène TP53 et l'implication de voies de signalisation communes avec les processus fibrosants telles que TGFβ et PI3K/AKT.

TITRE EN ANGLAIS: Clinical and molecular analysis of bronchopulmonary cancers associated with fibrosing and diffuse interstitial lung diseases

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : cancer broncho-pulmonaire, pneumopathie interstitielle diffuse, fibrose pulmonaire, séquençage à haut débit

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Julien MAZIÈRES