



HAL
open science

Efficacité et tolérance “ en vie réelle ” du Nivolumab chez les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé ou métastatique ; étude rétrospective menée sur 69 patients

Linda Bouhlel

► **To cite this version:**

Linda Bouhlel. Efficacité et tolérance “ en vie réelle ” du Nivolumab chez les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé ou métastatique ; étude rétrospective menée sur 69 patients . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01684471

HAL Id: dumas-01684471

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684471>

Submitted on 15 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

Faculté de Médecine de Nice

Thèse d'Exercice de Médecine

Pour l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Effacité et tolérance « en vie réelle » du Nivolumab chez les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules de stade avancé ou métastatique
Etude rétrospective menée sur 69 patients

Présentée et soutenue publiquement à Nice, le 18 octobre 2017

Par

Linda BOUHLEL

Née le 09 janvier 1988 à Antibes

Interne des Hôpitaux de Nice
Spécialité Pneumologie

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Monsieur le Professeur Paul HOFMAN

Monsieur le Professeur Joel GUIGAY

Monsieur le Docteur Michel POUDEX

Monsieur le Docteur Jérôme DOYEN

Madame le Docteur Josiane OTTO

Président du Jury

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Directeur de thèse

Directeur de thèse

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M DELLAMONICA Jean
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraire

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie-médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
M. BRONSARD Nicolas Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme BUREL-VANDEBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Aux membres du Jury,

A mon maitre et président du jury Monsieur le Professeur Charles-Hugo MARQUETTE

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir fait aimer la Pneumologie, et pour l'enseignement que vous m'avez apporté durant toute ma formation. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté. C'est un honneur de pouvoir travailler à vos côtés.

A mon maitre et juge Monsieur le Professeur Paul HOFMAN

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et de juger mon travail. Vous m'avez fait découvrir la recherche, et transmis votre passion et implication dans ce domaine. C'est une chance d'avoir pu me former auprès de vous.

A mon maitre et juge Monsieur le Professeur Joel GUIGAY

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et de juger mon travail.

A mon maitre et juge Monsieur le Docteur Michel POUDEX

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et de juger mon travail. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Vous êtes mon maître en oncologie et j'admire votre relation avec vos patients. C'est un honneur pour moi d'avoir la chance de continuer à me former à vos côtés.

A mon maitre et directeur de thèse Monsieur le Docteur Jérôme DOYEN

Merci Jérôme pour tout ce que tu m'as enseigné. Merci pour l'aide que tu m'as apportée pour mener à bien ce travail. Ta passion pour la médecine et la recherche sont communicatives et j'espère continuer à travailler avec toi.

A mon maitre et directeur de thèse Madame le Docteur Josiane OTTO

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse et pour toute l'aide que vous m'avez apportée. Merci pour tous vos conseils et votre patience. Merci pour votre implication. Merci pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon semestre dans votre service et pour tout ce que vous m'avez appris en cancérologie.

A mes aînés,

Au Docteur Macone. Vous êtes l'âme et le cœur du service de Pneumologie. Merci pour ce que vous m'avez appris, pour votre disponibilité. Sous vos airs sévères et durs, se cache une gentillesse infinie et une humanité admirable. Je suis heureuse de continuer à travailler avec vous.

Au Docteur Leroy, merci pour tout ce que tu m'as appris et m'apprends chaque jour. Depuis mon externat jusqu'à maintenant, j'ai eu le privilège de bénéficier de ton savoir et de tes conseils, ainsi que de ton soutien et de ta confiance. Merci !

A Céline, merci pour ton soutien pendant toutes ces années, tes enseignements et l'aide précieuse que tu m'as apportée. Merci pour ta disponibilité et tes encouragements.

A Charles, mon premier chef. Toujours de bonne humeur et investi, mes premiers pas de pneumologue je les ai faits avec toi. Merci pour tout.

A Johana, la Calabraise par excellence, douce et forte à la fois. Tu es toujours disponible pour mes « petites questions ». J'admire ta force, ton intelligence, ta gentillesse, ta bonne humeur. Je suis heureuse de travailler à tes côtés.

A Sylvia, ma chef de clinique. Pour tous ces moments partagés en HDJ et en HDS, et toutes nos discussions philosophiques devant les tracés de PSG. J'ai adoré travailler avec toi. Je sais que tu vas t'épanouir dans ton nouveau projet professionnel.

A Andrea, merci pour le semestre en HDS. Et pour toutes nos matinées en endoscopie. T'as vu on se débrouille pas mal à force.

A tous les services dans lesquels je suis passée,

Au service de Pneumologie du CH de Cannes, à toute son équipe, au Dr Perrin, à Valérie, à Yannick et à Fabien. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Ce semestre restera gravé dans ma mémoire. La bonne ambiance qui y règne reflète la belle médecine que vous y pratiquez.

Au service de Cardiologie du CH de Cannes. Merci grâce à vous, les ECG ne me font plus peur. Merci pour ces moments de rigolade. Et surtout, merci de m'avoir rendu encore plus accro à la caféine.

Au service d'HDS du Centre Antoine Lacassagne. Vous êtes une équipe formidable. Toujours souriants, de bonne humeur et disponibles, vous soulagez par votre empathie la souffrance de nos patients. A Delphine, merci pour tout ce que tu m'as enseigné, ta gentillesse et ton soutien. A Coralie, toujours à s'occuper de nous, vérifier qu'on ait bien notre petit goûter, tu as fait de ce service un petit cocon.

Au service de Radiothérapie du CAL. Professeur Hannoun-Levi, merci de m'avoir accueillie. Merci Romain pour m'avoir tant appris. Merci Audrey, Lorraine et Karen pour votre bonne humeur. Merci Marie Eve pour ta douceur. Merci Dany pour ton humour. Grâce à vous j'ai fini mon Internat en beauté.

Au H2, à l'USIR, à l'HDJ, au H3S, à l'endoscopie. J'ai grandi avec vous. J'ai appris mon métier grâce à vous. Le service de pneumologie n'est ce qu'il est que grâce à vous, votre dévouement envers les patients est sans limite. Pensée spéciale à tous ceux et celles avec qui j'ai fait des gardes, on en a vécu des choses, et j'ai toujours pu compter sur vous. Promis je me fais désenvouter avant de revenir.

Spéciale dédicace à Jess. Mon italienne préférée. Vive les capricornes. Merci pour ton soutien, ta bonne humeur, les bons moments qu'on a passé ensemble.

A mes co-internes de pneumo

A Hannah, j'adore nos discussions interminables sur tout ce qui nous passe par la tête. Merci pour le soutien que tu m'as apporté ces derniers mois.

A Gwendoline, drôle, spontanée, vivante. Faut que je vienne en Corse c'est pas possible ça. On a plein de potins à rattraper.

A Clément, Polo, Lolo, John. La Dream Team. Vous m'avez fait rêver. Et vous m'avez fatiguée en même temps. J'ai adoré les moments passés avec vous. Vous avez égayé mes semestres. Vous m'avez fait rire. Je sais que je pourrais compter sur vous.

A Dame Juliette, ma ptite rebelle. T'inquiète, les prochains semestres avec moi comme chef vont être pépouz.... Ou pas....

A Julia, tu es investie et consciencieuse. Relax, tu gères.

A Matthieu, compagnon de galère. On arrive au bout.

A mes autres co-internes

A Nihal, le gentleman, mon interniste préféré. A Ariane, ma première co-interne. On en a vécu des choses au H2. A Sanu, avec qui j'ai partagé mon semestre d'HDS. Garde ta bonne humeur et ta gentillesse. A Perrine, Cannes c'était génial. A Astrid, si vive et pétillante. A Rémy, merci pour ton humour, tu m'as bien fait rire. A Lucile, mon coach moral pendant 6 mois, merci de m'avoir tant soutenue, merci pour ta gentillesse. A Magalie, une de mes premières externes devenue co-interne, on a partagé de bons moments. A Victoria, un amour qui a le cœur sur la main. A Sadal, j'adore ta joie de vivre.

A mes proches,

A mes parents, merci pour tout l'amour que vous m'avez donné, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre présence et votre soutien de chaque instant. Vous êtes ma force. J'espère vous avoir rendu fiers. Je n'ai qu'une chose à vous dire : je vous aime.

A mes frères et sœur, vous êtes ma famille, ma plus grande richesse. Sarah, une princesse, à la fois douce, gentille, mais avec un fort caractère. Oualid, le grand brun ténébreux et taciturne par excellence, tu es d'une profonde gentillesse. Et Ziad, mon petit dernier, mon chouchou, tu seras toujours mon petit. Vous êtes mon cœur. Je ne serai rien sans vous. Je serai toujours là pour vous. Je suis tellement fière de vous.

A Jamal, mon amour. Je n'ai pas assez de mots pour te dire tout ce que je ressens. Tu es tout pour moi. Chaque jour avec toi est plus beau que le précédent. Merci pour ton soutien inconditionnel, pour ta patience infinie, pour ton amour. Tu es mon pilier. Je t'aime tout simplement.

A ma grand-mère Aicha, merci pour tout. Tu n'as jamais cessé de croire en moi, et malgré la distance tu es toujours là pour moi. Ça y est, je l'ai fait, je suis docteur.

A ma grand-mère Khadija. Tu es partie quand je commençais médecine. La dernière phrase que tu m'aies dite est que je serai un grand médecin. Un grand médecin je ne sais pas, un bon médecin je l'espère.

A toute ma famille, tellement grande que je ne peux l'énumérer. Vous êtes toujours près de moi malgré la distance. Vous avez toujours été mon premier soutien. Merci pour tout.

A Julie, ma copine de toujours. Toujours présente, même à des centaines de kilomètres. Je suis heureuse que tu reviennes, on a des milliers de choses à faire et à préparer. Et t'as vu, on l'a fait, on a tout déchiré.

Table des matières

Liste des abréviations.....	15
Résumé.....	16
1) Introduction.....	17
2) Matériel et méthodes.....	19
2.1. Sélection et suivi des patients.....	19
2.2. Recueil des données.....	20
2.3. Evaluation.....	20
2.4. Analyse statistique.....	21
3) Résultats.....	21
3.1. Caractéristiques des patients.....	21
3.2. Traitement par nivolumab.....	23
3.3. Meilleure réponse au nivolumab.....	23
3.4. Survie sans progression.....	26
3.5. Survie globale.....	29
3.6. Toxicités.....	32
3.7. Effet de la radiothérapie.....	34
4) Discussion.....	34
5) Conclusion.....	39
6) Bibliographie.....	40
7) Annexes.....	43
Serment d’Hippocrate.....	48

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAL	Centre Antoine Lacassagne
CPC	Carcinome bronchopulmonaire à petites cellules
CBNPC	Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4
FDG	Fluorodésoxyglucose
HR	Hazard Ratio
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
ICP	Inhibiteur de checkpoints
LT	Lymphocyte T
ND	Non disponible
PD-1	Programmed cell Death 1
PDL-1	Programmed cell Death Ligand protein 1
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RC	Réponse Complète
RP	Réponse Partielle
PG	Progression
PS	Performans Status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
SG	Survie Globale
SSP	Survie sans progression
ST	Stabilité
TDM	Tomodensitométrie (scanner)
TEP-TDM	Tomodensitométrie par émission de positons couplée à la TDM

Résumé

Contexte : Les inhibiteurs de checkpoints tels que le nivolumab ont considérablement modifié le traitement des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ou métastatique, avec deux essais cliniques randomisés ayant prouvé une amélioration de la survie globale et du taux de réponse objective.

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance du traitement des CBNPC par nivolumab, en conditions de pratique clinique quotidienne, sans sélection spécifique des patients. Les critères d'évaluation sont le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale. Une analyse des facteurs (cliniques, biologiques et histologiques) prédictifs de la réponse et de la survie, a été réalisée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Centre Antoine Lacassagne. Elle a inclus 69 patients atteints de CBNPC de stade avancé ou métastatique, traités par nivolumab après au moins un traitement par sels de platine (dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation puis de l'autorisation de mise sur le marché).

Résultats : Le taux de réponse objective est de 21,7%. La durée médiane de réponse est de 7.5 mois. Le taux de survie globale à 1 an est de 49%. Les patients qui développent une dysthyroïdie immuno-induite (30,4%) présentent une amélioration de la survie globale confirmée en analyse multivariée (HR = 0,2. IC 95% [0,08-0,59] ; p=0,002). Nous avons une proportion importante (20,3%) de patients avec un PS \geq 2. La tolérance et l'efficacité chez ces patients ne sont pas significativement différentes de celles avec un PS 0-1. Dans notre cohorte, l'association d'une radiothérapie au nivolumab n'a pas d'impact sur la survie sans progression ou la survie globale.

Conclusion : Le nivolumab présente une bonne efficacité et tolérance chez les patients atteints de CBNPC en pratique clinique quotidienne. La dysthyroïdie sous nivolumab est associée à une augmentation significative de la survie globale.

Mots clés : nivolumab ; carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules ; métastase ; dysthyroïdie ; radiothérapie

1) Introduction

Le carcinome bronchique est le cancer le plus souvent diagnostiqué dans le monde avec 1,8 millions de nouveaux cas en 2012, soit 12,9% de l'incidence globale des cancers (1). En France, il est le 4^{ème} cancer en terme d'incidence avec 45 222 nouveaux cas estimés par an sur les projections 2015 (2). Avec 30 555 décès projetés en 2015, c'est la première cause de mortalité chez l'homme, et la seconde chez la femme après le cancer du sein. Il n'existe pas, en France, de programme national de dépistage organisé du cancer pulmonaire. Le diagnostic se fait dans 70% des cas à un stade localement avancé ou métastatique (3), avec une survie moyenne à 5 ans de 17%, tous stades confondus (4).

Les carcinomes bronchiques se divisent en deux grands types histologiques : les carcinomes broncho pulmonaires à petites cellules (CPC, dans 15%), et les carcinomes broncho pulmonaires non à petites cellules (CBNPC, dans 85%). Parmi ces derniers, on distingue principalement les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules.

Jusque dans les années 2000, le traitement des CBNPC métastatiques reposait exclusivement sur la chimiothérapie. En première ligne, le traitement standard associait un sel de platine à une molécule de 2^{ème} génération (taxanes (5), vinorelbine (6)...). En deuxième ligne thérapeutique, seul le docetaxel a démontré une efficacité en comparaison aux meilleurs soins de support (7). Le premier tournant thérapeutique date de 2004 avec la mise en évidence des mutations activatrices de l'EGFR (8–10).

Le développement des inhibiteurs de checkpoint (ICP) représente le deuxième progrès très significatif. En 2015, deux études de phase III ont démontré l'efficacité du nivolumab en deuxième ligne thérapeutique dans les CBNPC de type épidermoïdes (11) et non épidermoïdes (12) avec un avantage en survie globale du nivolumab sur le docetaxel. Le nivolumab est une immunothérapie qui permet de réverser les mécanismes immunosuppresseurs induits par les tumeurs, en ciblant les points de contrôle/checkpoints du système immunitaire. Ces checkpoints immunitaires correspondent à l'ensemble des voies activatrices et inhibitrices du système immunitaire, qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire (13). On en distingue deux principaux, cibles d'intenses recherches (14) : le récepteur Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4 (CTLA4) et le récepteur Programmed cell Death 1 (PD-1), dont l'association avec leur ligand induit l'anergie du lymphocyte. Le ciblage de ces 2 protéines par des anticorps monoclonaux thérapeutiques permettent de bloquer ce freinage, et induit la prolifération des lymphocytes T (LT), l'acquisition de fonctions effectrices anti tumorales et leur migration vers la tumeur.

Le récepteur PD-1 est un récepteur inhibiteur des cellules T, mis en action par ses deux ligands : PD-L1 (Programmed cell Death Ligand protein 1) et PD-L2, que l'on retrouve dans le micro environnement tumoral. PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales.

Le nivolumab est un anticorps humanisé de type IgG4, dirigé contre le PD-1, qui va bloquer l'interaction PD-1/PD-L1, permettant ainsi de réactiver l'immunité antitumorale. Il a montré des réponses objectives dans différentes tumeurs comme le mélanome (15), le cancer du rein (16) et le cancer du poumon.

Checkmate 017 (11) est une étude randomisée de phase III, comparant le nivolumab au docetaxel dans le traitement des CBNPC épidermoïdes avancés (stades IIIB et IV) après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Le nivolumab a montré une meilleure survie globale (9,2 mois versus 6 mois), plus de réponses objectives (20% versus 9%) et une durée de réponse plus longue (> 20,5 mois versus 8,4 mois) au prix d'une toxicité moins importante (7% de toxicités de grade 3-4 versus 55%) comparativement au docetaxel.

Checkmate 057 (12) est une étude randomisée de phase III, comparant le nivolumab au docetaxel dans le traitement des CBNPC non épidermoïdes avancés après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Le nivolumab a montré une meilleure survie globale (12,2 mois versus 9,4 mois), plus de réponses objectives (19% versus 12%) et une durée de réponse plus longue (17,2 mois versus 5,6 mois) au prix d'une toxicité moins importante (10% de toxicités de grade 3-4 versus 54%) comparativement au docetaxel.

Ces deux études ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du nivolumab dans le traitement des CBNPC avancés à partir de la 2^{ème} ligne. Cependant, il s'agissait d'une population sélectionnée avec des patients en bon état général. Les patients Performans Status (PS) ≥ 2 étaient exclus.

Depuis, plusieurs molécules ciblant l'axe PD1/PDL-1 ont montré leur efficacité : pembrolizumab (anti-PD-1) en première ligne (17), l'atezolizumab (anti-PD-L1) en 2^{ème} ligne (18) et le durvalumab (anti-PD-L1) en adjuvant après chimio-radiothérapie (19). Les ICP prennent donc une place de plus en plus importante dans le traitement de nombreuses tumeurs solides en particulier le cancer bronchique.

Les ICP sont responsables de nouvelles toxicités en particulier immunitaires, du fait de la levée de l'inhibition du système immunitaire contre le soi. Cette levée d'inhibition peut entraîner une aggravation ou l'apparition de maladies auto-immunes (20). Il s'agit le plus souvent de toxicités de grade 1 et 2 selon le CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events). On retrouve en particulier : des manifestations thyroïdiennes (hypo ou hyperthyroïdie), cutanées (prurit, vitiligo), mais également articulaires

(polyarthralgies). D'autres manifestations plus graves à type de colites ou de pneumopathies interstitielles (21) nécessitant une hospitalisation et un traitement immunosuppresseur ont également été rapportées. Il est donc important d'améliorer la connaissance de ces toxicités car une prise en charge précoce améliore leur pronostic. Quelques études ont montré que la survenue d'une toxicité pourrait être un marqueur prédictif de réponse, par exemple le vitiligo dans le mélanome (22).

Enfin, un moyen d'augmenter la réponse pourrait être de combiner l'irradiation à l'immunothérapie comme suggéré par Shaverdian *et al* (23) : l'irradiation pourrait favoriser l'expression de la cible du nivolumab (PD-L1) et le relargage des antigènes tumoraux dans le sang circulant afin d'activer l'immunogénicité de la tumeur. Dans cette étude rétrospective, un antécédent d'irradiation était ainsi associé à une nette amélioration de la survie sans progression et de la survie globale.

Le but de ce travail est d'analyser l'efficacité et la tolérance du traitement par nivolumab des CBNPC au Centre Antoine Lacassagne (CAL), en condition de pratique clinique quotidienne, dans une population moins sélectionnée que celles des essais thérapeutiques. Une étude des facteurs associés à une meilleure réponse/survie a également été réalisée, notamment une étude de l'impact des différentes caractéristiques des patients et de la tumeur, des toxicités et de l'irradiation.

2) Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique incluant les patients atteints d'un CBNPC traités par nivolumab, suivis au CAL, à Nice.

2.1. Sélection et suivi des patients

Tous les patients suivis au CAL pour un CBNPC, prouvé histologiquement, ayant reçu un premier cycle de nivolumab depuis son autorisation temporaire d'utilisation (ATU) le 19/03/2015 jusqu'au 1^{er} mars 2017, ont été inclus. Le suivi des patients a été réalisé jusqu'au 31 août 2017.

Les patients suivis hors centre, ayant reçu une injection de nivolumab au Centre (n=2), ont été exclus, de même que ceux ayant une composante de CPC associée au CBNPC (n=3).

Le nivolumab est administré par voie intraveineuse, à la posologie de 3mg/kg tous les 14 jours chez des patients stade III ou IV progressifs après au moins une chimiothérapie à base de sels de platine.

2.2. Recueil des données

Les données sont extraites à partir du dossier informatisé du CAL. Il comprend l'ensemble des comptes rendus de consultation des patients (réalisés au Centre ou hors centre), ainsi que les résultats de l'ensemble des examens paracliniques.

Les données collectées sont :

- les caractéristiques des patients : âge, sexe, antécédents, statut tabagique, PS
- les caractéristiques de la tumeur : histologie, statut mutationnel, stade de la maladie (classification TNM 2009, Annexe 1) au diagnostic et à l'initiation du nivolumab
- les caractéristiques du traitement : lignes de chimiothérapie antérieures, radiothérapie intra et extra-thoracique avant ou pendant le nivolumab,
- le bilan biologique : numération formule sanguine avec le taux de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN), bilan thyroïdien (TSH, T3L, T4L), la fonction rénale, le bilan hépatique et la protéine-C réactive,
- l'évaluation de la réponse sous nivolumab
- le devenir des patients : la date de progression, les éventuels traitements ultérieurs reçus, la date du décès et la cause du décès
- les toxicités du traitement (définies selon le CTCAE version 4.0, annexe 2).

2.3. Evaluation

Le bilan d'imagerie initial comprend une tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdominale, une imagerie cérébrale et une tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au 18-FDG (fluorodésoxyglucose). La première évaluation est faite après 4 cycles, puis tous les 4 cycles, sauf en cas de suspicion de pseudo-progression. Dans ce cas l'évaluation est répétée après 2 cycles supplémentaires. L'imagerie cérébrale est répétée uniquement s'il existait des métastases cérébrales à l'initiation du nivolumab ou en cas d'apparition d'une symptomatologie neurologique. Une prise de sang est réalisée avant chaque cycle de nivolumab. Elle inclut : NFS, Plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, fonction hépatique. Le bilan thyroïdien (TSH, T3L, T4L) est surveillé une fois par mois.

La réponse aux différents traitements a été recueillie sur les comptes rendu des radiologues (TDM) et des médecins nucléaires (TEP-TDM) dans le dossier du patient. Pour les scanners elle a été évaluée selon le RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) 1.1 (24). Pour le TEP-TDM, la réponse a été définie par la valeur du SUV (Standardized Uptake Value) et par le PERCIST (25) (Annexe 3).

2.4. Analyse statistique

La réponse objective est définie par une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) à l'imagerie. La survie globale (SG) est définie par le délai entre la première administration du nivolumab et la date du décès ou des dernières nouvelles. La survie sans progression (SSP) est définie par le délai entre la première administration du nivolumab et la date de la première imagerie retrouvant une progression (PG) selon RECIST 1.1. La SSP et la survie globale SG ont été déterminées par la méthode de Kaplan Meier, avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Le suivi médian et son IC 95% sont calculés par la méthode de Schemper (Kaplan Meier inverse).

Les données qualitatives sont exprimées en nombre et en pourcentage. Les valeurs médianes et les valeurs extrêmes sont données pour les variables continues. Pour les analyses comparatives, le test de Fisher a été utilisé. Pour les variables qualitatives, l'analyse des facteurs prédictifs de survie a été réalisée à l'aide du test du Log Rank ainsi que par un modèle de Cox pour l'obtention des Hazard-ratio et l'analyse multivariée.

Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de p inférieure à 0,05. Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel R (version 3.4.0).

3) Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Soixante-neuf patients atteints de CBNPC, suivis au CAL ont reçu du nivolumab du 19/03/2015 (date de la 1ère ATU) au 01/03/2017. Les caractéristiques cliniques des patients et les caractéristiques de la tumeur au début du traitement par nivolumab, ainsi que les traitements antérieurs sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, histologiques et traitements antérieurs des 69 patients au début du traitement par nivolumab

Caractéristiques	Nombre/médiane	Fréquence (%)
Age		
Médian (extrêmes)	63,3 (36-84)	
< 70 ans	49	71
≥ 70 ans	20	29
Sexe		
Hommes	48	69,6
Femmes	21	30,4
PS		
0	21	30,4
1	34	49,3
≥ 2	14	20,3
Tabac		
≤ 20 PA	6	8,7
> 20 PA	63	91,3
Antécédents		
Cancers	9	13
Maladies auto-immunes	2	2,9
Histologie		
Adénocarcinome	36	52,2
Carcinome épidermoïde	31	44,9
CPNPC	2	2,9
Statut mutationnel (adénocarcinomes, n=36)		
EGFR	0	0
Translocation ALK	0	0
KRAS	10	27,8
ROS1	0	0
BRAF	4	11,1
Non disponible	4	11,1
Sites métastatiques		
Médiastin	39	56,5
Poumon	33	47,8
Plèvre	6	8,7
Cérébral	19	27,5
Os	29	42
Hépatique	21	30,4
Surrénale	13	18,8
Autres	21	30,4
Traitements antérieurs		
Chirurgie thoracique	15	21,7
Doublet à base de sels de platine	69	100
Chimiothérapie d'entretien	26	37,7
Lignes de chimiothérapie antérieures		
1	37	53,6
2	20	29
≥ 3	12	17,4

Tableau 1 suite : Caractéristiques cliniques, histologiques et traitements antérieurs des 69 patients au début du traitement par nivolumab

Caractéristiques	Nombre/médiane	Fréquence (%)
Radiothérapie thoracique et extra-thoracique		
Antérieure au nivolumab	46 (12 thoraciques)	66,7
Concomitante au nivolumab	18 (2 thoraciques)	26,1
Meilleure réponse avant nivolumab		
Réponse complète (RC)	4	5,8
Réponse partielle (RP)	39	56,5
Stabilité (ST)	17	24,6
Progression (PG)	8	11,6
Non disponible	1	1,5

3.2. Traitement par nivolumab

Le nombre médian de cycles administrés est de 8 (extrêmes : 1-39). La durée médiane du traitement est de 3,3 mois (extrêmes 0-22,8).

Le traitement était encore en cours chez 20 patients (29%) à l'arrêt du suivi au 31/08/2017.

Les causes d'arrêt sont : le décès par progression de la maladie pour 7 patients (14,3%), la progression pour 37 patients (75,5%), une toxicité pour 4 patients (8,2%) et une pause thérapeutique pour 1 patient (2%).

Neuf patients (13%) ont eu une interruption du traitement, d'une durée médiane de 14 semaines (extrêmes : 4-71). Elle était liée chez 7 patients à une progression symptomatique de la maladie ayant nécessité une corticothérapie à fortes doses, et chez les 2 autres à une toxicité induite par le nivolumab : arthralgies de grade 3 chez l'un, pneumopathie interstitielle diffuse de grade 2 chez le deuxième, traitées dans les deux cas par corticoïdes.

3.3. Meilleure réponse au nivolumab

Parmi les 69 patients de notre cohorte, 15 patients (21,7%) ont présenté une réponse objective au nivolumab (3 RC (4,3%) et 12 RP (17,4%)). Quatorze patients sont stables (20,3%) et 33 sont en progression (47,8%). Pour 7 patients (10,1%) la réponse n'est pas évaluable selon RECIST.

Le délai médian d'obtention de la réponse est de 2,7 mois, et la durée médiane de réponse de 7,5 mois (extrêmes : 0,4-16,9). Onze patients sur les 15, chez qui a été obtenue une réponse objective, étaient encore en réponse à l'arrêt du suivi.

Nous avons recherché les facteurs prédictifs d'une réponse objective. Ils sont rapportés dans le tableau 2. Seul l'âge supérieur ou égal à 70 ans à l'instauration du nivolumab est corrélé à une diminution de la réponse objective. Les autres variables étudiées n'ont pas d'influence.

Tableau 2 : Impact des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sur la réponse objective au nivolumab chez les 62 patients dont la réponse a pu être évaluée (test de Fischer)

Variable	RC ou RP	ST ou PG	p-Fisher
Sexe (n=62)			0,211
Hommes (n=42)	8 (19,1%)	34 (80,9%)	
Femmes (n=20)	7 (35%)	13 (65%)	
Age (n=62)			0,048
< 70 ans (n=45)	14 (31,1%)	31 (68,9%)	
≥ 70 ans (n=17)	1 (5,9%)	16 (94,1%)	
PS (n=62)			0,052
0-1 (n=52)	10 (19,2%)	42 (80,8%)	
≥ 2 (n=10)	5 (50%)	5 (50%)	
Stade TNM au diagnostic (n=62)			0,217
I/II (n=8)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
III (n=8)	0 (0%)	8 (100%)	
IV (n=46)	12 (26,1%)	34 (73,9%)	
Histologie (n=62)			0,469
Adénocarcinome (n=32)	10 (31,3%)	22 (68,7%)	
Carcinome épidermoïde (n=28)	5 (17,9%)	23 (82,1%)	
CPNPC (n=2)	0 (0%)	2 (100%)	
Statut KRAS (n=32)*			0,386
Non muté (n=24)	8 (33,3%)	16 (66,7%)	
Muté (n=8)	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
Toxicité induite par le nivolumab (n=62)			0,541
Absence (n=22)	4 (18,2%)	18 (81,8%)	
Présence (n=40)	11 (27,5%)	29 (72,5%)	
Toxicité type dysthyroïdie (n=62)			0,115
Absence (n=41)	7 (17,1%)	34 (82,9%)	
Présence (n=21)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
Métastases cérébrales (n=62)			0,740
Absence (n=45)	10 (22,2%)	35 (77,8%)	
Présence (n=17)	5 (29,4%)	12 (70,6%)	
Métastases hépatiques (n=62)			0,193
Absence (n=44)	13 (29,5%)	31 (70,5%)	
Présence (n=18)	2 (11,1%)	16 (88,9%)	
Métastases pleurales (n=62)			1
Absence (n=59)	15 (25,4%)	44 (75,6%)	
Présence (n=3)	0 (0%)	3 (100%)	
Nombre de lignes avant nivolumab (n=62)			0,919
1 (n=35)	8 (22,9%)	27 (77,1%)	
2 (n=17)	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
≥ 3 (n=10)	3 (30%)	7 (70%)	

*=Données manquantes. RC=réponse complète. RP=réponse partielle. ST= stabilité. PG=progression

Tableau 2 suite : Impact des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sur la réponse objective au nivolumab chez les 62 patients dont la réponse a pu être évaluée (test de Fischer)

Variable	RC ou RP	ST ou PG	p-Fisher
Meilleure réponse avant nivolumab (n=61)*			0,234
RC (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	
RP (n=35)	10 (28,6%)	25 (71,4%)	
ST (n=15)	3 (20%)	12 (80%)	
PG (n=7)	0 (0%)	7 (100%)	
PNN/Lymphocytes ≥ 5 (n=53)*			1
< 5 (n=44)	10 (22,7%)	34 (77,3%)	
≥ 5 (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	

*=Données manquantes. RC=réponse complète. RP=réponse partielle. ST= stabilité. PG=progression

Quarante-six patients (66,7%) étaient en progression à la première évaluation. On a poursuivi le nivolumab chez 20 patients (43,5%) en raison d'un bénéfice clinique. Sur ces 20 patients, 3 (6,5%) ont présenté une réponse partielle dans le suivi ultérieur. La durée médiane de poursuite du traitement était de 4,3 mois (extrêmes : 1-23,9).

Vingt patients (29%) ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie après le nivolumab. Un seul parmi ces patients avait un PS ≥ 2 au moment de la mise en place du nivolumab, soit 7% des PS ≥ 2 contre 35% des PS 0-1 (p=0,052). Au terme de ce traitement post nivolumab, 2 patients (10%) ont montré une réponse partielle, 4 une stabilité de la maladie (20%) et 11 une progression (55%). La réponse n'a pas pu être évaluée chez 5 patients (25%).

Cas particulier des métastases cérébrales

La meilleure réponse cérébrale des 19 patients avec des métastases cérébrales a pu être évaluée selon RECIST chez 13 patients. Parmi ces 13 patients : 4 (30,1%) ont une réponse cérébrale objective (1 RC et 3 RP), 5 (38,5%) sont stables au niveau cérébral et 4 (30,1%) sont en progression cérébrale. Le nivolumab a été arrêté chez les 4 patients en progression cérébrale, car cette progression cérébrale a nécessité une corticothérapie à fortes doses. La réponse cérébrale n'a pas pu être évaluée chez 6 patients du fait de la progression globale précoce de la maladie chez 4 patients, et d'un décès lié à la maladie chez les 2 autres.

Une irradiation de l'encéphale (pancéphalique ou stéréotaxique) a été réalisée chez 15 patients avant de débiter le nivolumab, chez 3 patients après progression cérébrale, un patient n'a pas pu être irradié car il est décédé.

3.4. Survie sans progression

Le suivi médian des patients depuis la première administration du nivolumab est de 13 mois (IC 95% [10,8-15,3]).

Le taux de survie sans progression (SSP) à 3 mois est de 38% (IC 95% [28-52]). A 1 an, il est de 24% (IC 95% [15-37]). Les données sont rapportées dans la figure 1.

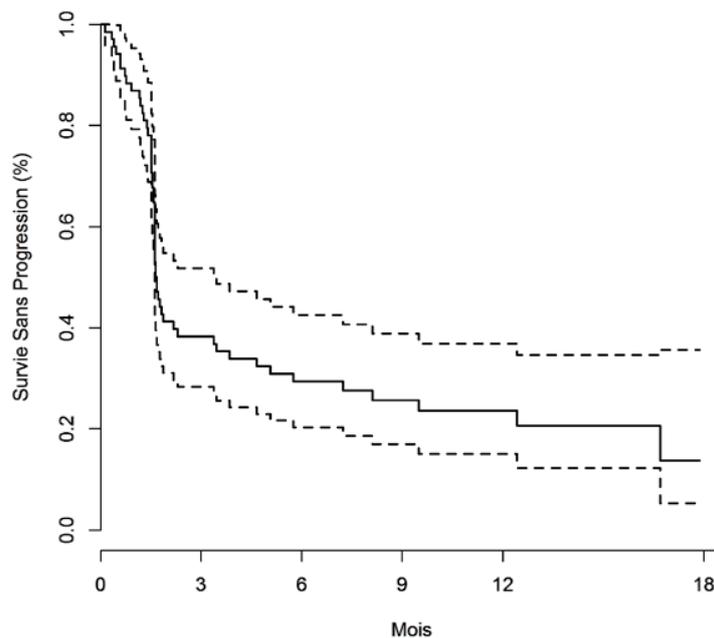


Figure 1 : Survie sans Progression (trait plein) des 69 patients traités par nivolumab, avec les intervalles de confiance à 95% (traits pointillés), déterminée par la méthode de Kaplan-Meier

Nous avons recherché s'il existe des facteurs prédictifs d'amélioration ou d'aggravation de la SSP. Les facteurs étudiés sont rapportés dans le Tableau 3.

En analyse univariée, quatre facteurs sont corrélés à une diminution de la SSP : le stade III au diagnostic initial de la maladie, le type histologique épidermoïde, la survenue d'une toxicité hépatique et la présence de métastases pleurales à l'initiation du nivolumab.

Il existe une tendance à une amélioration de la SSP pour les femmes traitées par nivolumab ($p=0,056$).

Les autres variables étudiées (le PS, le statut mutationnel, les autres sites métastatiques (cérébral, osseux, médiastinal, ganglionnaire, musculaire, sous-cutané) ou les autres toxicités (cutanée, pulmonaire) ne sont pas corrélées avec la SSP.

Tableau 3 : Impact des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sur la SSP chez les 69 patients traités par nivolumab (**analyse univariée selon le modèle de Cox**)

Variable	n	HR	IC 95%	p-Cox
Sexe				
Hommes	48	1	REF.	-
Femmes	21	0,55	[0,3-1]	0,056
Age				
< 70 ans	49	1	REF.	-
≥ 70 ans	20	1,3	[0,7-2,3]	0,442
PS				
0-1	55	1	REF.	-
≥ 2	14	1	[0,49-2,1]	0,971
Stade TNM au diagnostic				
I/II	9	1	REF.	-
III	11	5,6	[1,8-18]	0,003
IV	49	2,2	[0,78-6,2]	0,134
Histologie				
Adénocarcinome	36	1	REF.	-
Carcinome épidermoïde	31	1,9	[1,1-3,3]	0,031
CPNPC	2	1,6	[0,37-6,6]	0,547
Toxicité induite par le nivolumab				
Absente	27	1	REF.	-
Présente	42	0,72	[0,41-1,3]	0,242
Toxicité type dysthyroïdie				
Absence	48	1	REF.	-
Présence	21	0,64	[0,35-1,2]	0,145
Toxicité hépatique				
Absence	66	1	REF.	-
Présence	3	4,7	[1,4-16]	0,015
Métastase cérébrale				
Absence	50	1	REF.	-
Présence	19	0,89	[0,47-1,7]	0,71
Métastase hépatique				
Absence	48	1	REF.	-
Présence	21	1,6	[0,9-2,9]	0,102
Métastase pleurale				
Absence	63	1	REF.	-
Présence	6	3	[1,2-7,8]	0,024
Nombre de lignes avant nivolumab				
1	37	1	REF.	-
2	20	1	[0,56-1,9]	0,934
≥ 3	12	0,47	[0,19-1,1]	0,089
Rapport PNN/Lymphocytes (n=59)*				
< 5	49	1	REF.	-
≥ 5	10	1,3	[0,59-2,7]	0,549
Meilleure réponse avant nivolumab (n=68)*				
RC	4	1	REF.	-
RP	39	7,7e+07	[0-Inf]	0,996
ST	17	8,7e+07	[0-Inf]	0,996
PG	8	1,7e+08	[0-Inf]	0,996

*Données manquantes. n=nombre de patients. HR=Hazard ratio. IC95%=intervalle de confiance 95%. REF=référence. Inf=Infini

En analyse multivariée, seul le stade III au diagnostic initial de la maladie reste corrélé avec une moins bonne SSP (Tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de SSP chez les patients traités par nivolumab en **analyse multivariée (modèle de Cox)**

Variable	HR	IC 95%	p
Sexe féminin	0,5	0,29-1	0,05
Stade TNM au diagnostic			
I/II	1	REF.	-
III	5,3	1,59-17,43	0,005
IV	2,1	0,72-5,99	0,16
Toxicité hépatique	3,5	0,95-13,04	0,06

HR=Hazard ratio. IC95%=intervalle de confiance 95%. REF=référence

Cas particulier des dysthyroïdies (Les dysthyroïdies sont détaillées dans le paragraphe toxicités page 33)

La présence d'une dysthyroïdie ne modifie pas la SSP. La survie à 3 mois en cas de dysthyroïdie est de 52% versus 26% en l'absence de dysthyroïdie mais ce résultat n'est pas significatif (p=0,15).

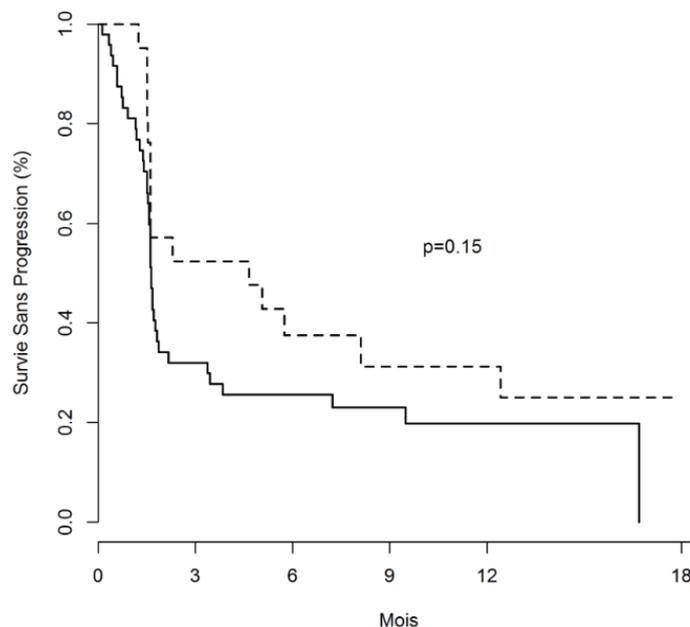


Figure 2 : Survie sans progression des patients traités par nivolumab en fonction de la présence (n=21, trait pointillé) ou de l'absence (n=48, trait plein) d'une dysthyroïdie induite par le traitement

3.5. Survie globale

Le taux de survie globale à 3 mois est de 84% (IC 95% [76-93]). A 1 an, il est de 49% (IC 95% [38-65]). Les données sont représentées dans la figure 3.

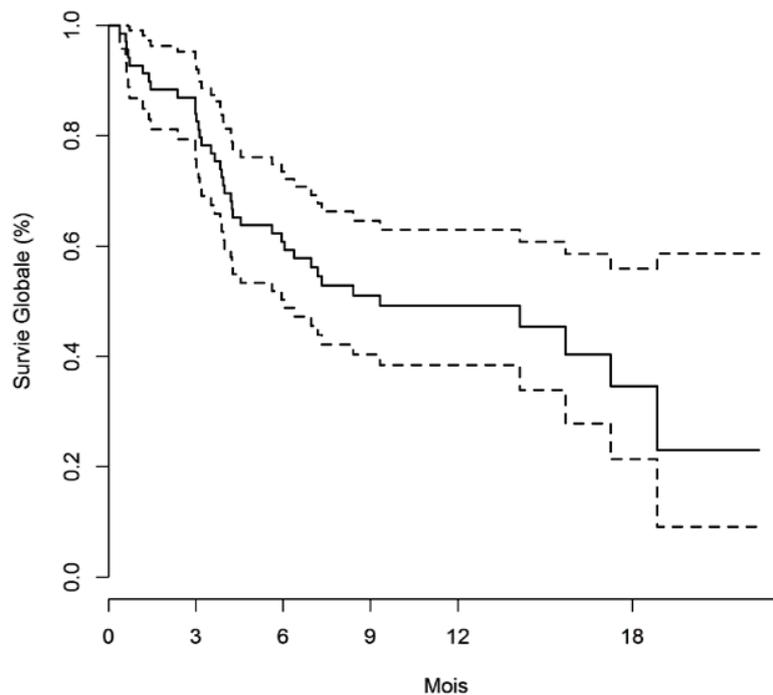


Figure 3 : Survie Globale (trait plein) des 69 patients traités par nivolumab, avec les intervalles de confiance à 95% (traits pointillés), déterminée par la méthode de Kaplan-Meier.

Nous avons recherché s'il existe des facteurs prédictifs d'amélioration ou d'aggravation de la SG. Les facteurs étudiés sont rapportés dans le tableau 5.

En analyse univariée, deux facteurs sont corrélés à une réduction de la SG : le stade III au diagnostic initial de la maladie et la présence de métastases pleurales à l'initiation du nivolumab. On retrouve une tendance à une diminution de la SG avec trois facteurs : l'âge supérieur à 70 ans, la présence de métastases hépatiques et un rapport PNN/lymphocytes à l'initiation du nivolumab supérieur ou égal à 5. Un facteur est corrélé à l'amélioration de la SG : l'apparition d'une dysthyroïdie sous nivolumab.

Il existe une tendance à l'augmentation de la SG pour les femmes traitées par nivolumab.

Les autres variables étudiées (le statut mutationnel, les autres sites métastatiques (cérébral, osseux, médiastinal, ganglionnaire, musculaire, sous-cutané) ou les autres toxicités (hépatique, cutanée, pulmonaire) n'étaient pas corrélées avec la SG.

Tableau 5 : Impact des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sur la SG chez les patients traités par nivolumab (analyse univariée selon le modèle de Cox)

Variable	n	HR	IC 95%	p-Cox
Sexe				
Hommes	41	1	REF.	-
Femmes	28	0,46	[0,21-1]	0,056
Age				
< 70 ans	49	1	REF.	-
≥ 70 ans	20	1,9	[0,98-3,8]	0,058
PS				
0-1	55	1	REF.	-
≥ 2	14	1,5	[0,7-3,4]	0,292
Stade TNM au diagnostic				
I/II	9	1	REF.	-
III	11	5	[1,4-18]	0,015
IV	49	1,4	[0,41-4,5]	0,621
Histologie				
Adénocarcinome	36	1	REF.	-
Carcinome épidermoïde	31	1,5	[0,74-2,9]	0,227
CPNPC	2	1,3	[0,17-9,9]	0,801
Toxicité induite par le nivolumab				
Absente	27	1	REF.	-
Présente	42	0,59	[0,31-1,1]	0,109
Toxicité type dysthyroïdie				
Absence	48	1	REF.	-
Présence	21	0,22	[0,09-0,57]	0,002
Métastase cérébrale				
Absence	50	1	REF.	-
Présence	19	1,3	[0,6-2,6]	0,546
Métastase hépatique				
Absence	48	1	REF.	-
Présence	21	1,8	[0,94-3,5]	0,075
Métastase pleurale				
Absence	63	1	REF.	-
Présence	6	4,6	[1,9-11]	<0,001
Nombre de lignes avant nivolumab				
1	37	1	REF.	-
2	20	0,95	[0,46-2]	0,898
≥ 3	12	0,71	[0,27-1,9]	0,487
Rapport PNN/Lymphocytes (n=59)*				
< 5	49	1	REF.	-
≥ 5	10	2	[0,91-4,6]	0,082
Meilleure réponse avant nivolumab (n=68)*				
RC	4	1	REF.	-
RP	39	2,9e+07	[0-Inf]	0,996
ST	17	3,6e+07	[0-Inf]	0,996
PG	8	1,00e+08	[0-Inf]	0,996

* Données manquantes. n=nombre de patients. HR=Hazard ratio. IC95%=intervalle de confiance 95%. REF= référence. Inf=Infini

En analyse multivariée (tableau 6), les facteurs corrélés à un moins bon pronostic sont : le stade III au diagnostic initial et les métastases pleurales. Les facteurs corrélés à un meilleur pronostic sont : le sexe féminin et la survenue d'une dysthyroïdie.

Tableau 6 : Facteurs prédictifs de SG chez les patients traités par nivolumab en **analyse multivariée (modèle de Cox)**

Variable	HR	IC 95%	p
Stade TNM initial			
I/II	1	REF.	-
III	4,4	1,15-17,03	0,027
IV	1,4	0,39-4,77	0,612
Métastase pleurale	3,6	1,38-9,11	0,007
Sexe féminin	0,4	0,18-0,99	0,042
Dysthyroïdie	0,2	0,08-0,59	0,002

HR=Hazard ratio. IC95%=intervalle de confiance 95%. REF= référence

Cas particulier des dysthyroïdies (Les dysthyroïdies sont détaillées dans le paragraphe toxicités page 33)

Le taux de survie globale à 1 an est de 85% chez les patients qui développent une dysthyroïdie contre 33% chez ceux qui n'en développent pas ($p=0,0018$). Les patients qui présentent une dysthyroïdie ont une amélioration de la survie globale avec un HR à 0,2 (IC 95% [0,08-0,59] ; $p=0,002$).

Ces données sont représentées sur la figure 4.

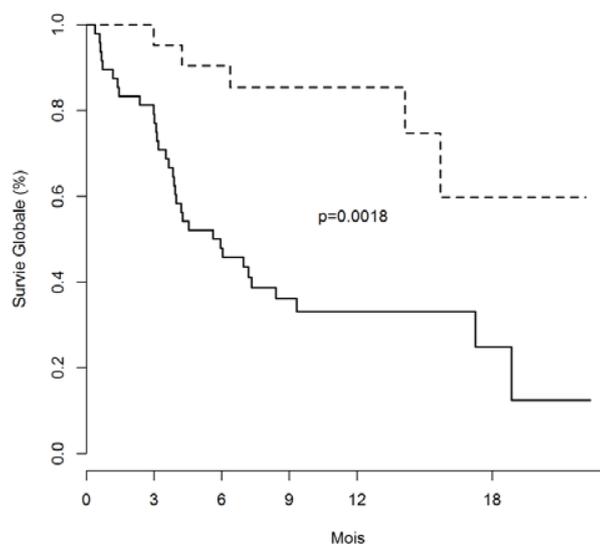


Figure 4 : Survie globale des 69 patients traités par nivolumab en fonction de la présence (n=21, trait pointillé) ou de l'absence (n=48, trait plein) d'une dysthyroïdie induite par le traitement

3.6. Toxicités

Quarante-deux patients (60,9%) ont présenté au moins une toxicité attribuable au traitement. Le type de toxicités, leur grade, leur délai d'apparition ainsi que leur durée sont détaillés dans le tableau 7. Les toxicités « autres » correspondent à une insuffisance surrénalienne, deux hémoptysies, une anémie, trois épisodes de vomissements, une anorexie et une insuffisance rénale. La sensation d'asthénie étant subjective et plurifactorielle, la durée de cette toxicité est difficilement évaluable.

Tableau 7 : Types, grades, délai d'apparition et durée des toxicités induites par le nivolumab.

Type de toxicité	Tous Grades nb (%)	Grade 3 ou 4 nb (%)	Délai d'apparition médian en mois (extrêmes)	Durée médiane en mois de la toxicité (extrêmes)
Toutes	42 (60,9)	12 (17,4)	1,4 (0,1-7)	1,9 (0-8,3)
Dysthyroïdie	21 (30,4)	0	1,4 (0,3-4,8)	2,8 (0,9-7,4)
Hyperthyroïdie	17 (24,6)			
Hypothyroïdie	4 (5,8)			
Arthralgies	5 (7,3)	1 (1,4)	3 (1,4-5,1)	3,9 (1,2-6,3)
Diarrhées	3 (4,4)	0	1,8 (1,7-1,8)	1 (0,4-1)
Pneumopathie	3 (4,4)	1 (1,4)	4,5 (0,4-5,2)	2,8 (2,3-8,3)
Cutanée	11 (15,9)	1 (1,4)	1,4 (0,1-3,7)	1,7 (0,7-5,7)
DRESS Syndrome	1 (1,4)			
Prurit	6 (8,7)			
Psoriasis	1 (1,4)			
Rash	3 (4,4)			
Cytolyse hépatique	3 (4,4)	2 (2,9)	1,4 (1,4-5,1)	1,8 (0,1-2,1)
Asthénie	16 (23,2)	6 (8,7)	0,9 (0,5-7)	-
Autres	11 (13)	1 (1,4)	0,9 (0,4-4,4)	0,3 (0,1-4,1)

Durée médiane de l'asthénie non évaluable : toxicité plurifactorielle et subjective

Quatre patients ont eu un arrêt définitif du traitement lié à une toxicité : un DRESS Syndrome associé à une cytolysé hépatique de grade 3, une cytolysé hépatique de grade 3, une pneumopathie interstitielle de grade 2 et une pneumopathie interstitielle de grade 3.

Deux patients ont eu une interruption temporaire du nivolumab à cause d'une toxicité : pendant 14 semaines pour une pneumopathie interstitielle de grade 2, et pendant 71 semaines pour des arthralgies de grade 3.

Pour ces six patients, les toxicités ont été réversibles sous traitement par corticoïdes. Aucun n'a nécessité un autre traitement immunomodulateur.

Il existe un doute sur un décès toxique : l'injection de nivolumab a été suivie dans les 24 heures d'un épisode d'hémoptysie massive ayant conduit au décès du patient.

Pour les autres toxicités, elles ont été réversibles spontanément ou sous traitement (hormones thyroïdiennes, traitement symptomatique).

Aucun facteur clinique (âge, sexe, PS) ou lié à la maladie (stade initial, lignes de traitement antérieures, type histologique, sites métastatiques) n'est prédictif de l'apparition d'une toxicité en analyse univariée avec le test de Fischer (Annexe 4).

Il n'existe aucune différence de caractéristiques entre les patients qui présentent une dysthyroïdie et ceux qui n'en développent pas (Annexe 5).

Concernant les dysthyroïdies, le détail des grades, des dosages hormonaux et des traitements instaurés est détaillé dans le tableau 8.

Tableau 8 : Description des 21 patients ayant développé une dysthyroïdie sous nivolumab

Patient	Type dysthyroïdie	Grade	Traitement instauré	TSH initiale	TSH pathologique	Normes
001	Hyperthyroïdie	1	aucun	1,551	0,016	0,550-4,780
002	Hypothyroïdie	2	Levothyrox	3,883	7,647	0,550-4,780
003	Hypothyroïdie	2	Levothyrox	1,281	>50	0,350-4,940
004	Hyperthyroïdie	1	aucun	0,670	0,417	0,550-4,780
005	Hyperthyroïdie	1	aucun	ND	0,190	0,550-4,780
006	Hyperthyroïdie	1	aucun	0,850	0,138	0,400-4,400
007	Hyperthyroïdie	2	Propylex	ND	0,013	0,550-4,780
008	Hypothyroïdie	2	Levothyrox	2,233	11,65	0,550-4,780
009	Hyperthyroïdie	1	aucun	0,896	<0,008	0,400-4,400
010	Hyperthyroïdie	2	Thyrozol	1,933	0,033	0,400-4,400
011	Hyperthyroïdie	2	Thyrozol	ND	<0,01	0,340-5,600
012	Hyperthyroïdie	2	Neomercazole	ND	0,011	0,550-4,780
013	Hyperthyroïdie	1	aucun	1,829	0,290	0,550-4,780
014	Hyperthyroïdie	1	aucun	ND	0,200	0,550-4,780
015	Hyperthyroïdie	2	Iode radioactif	ND	<0,008	0,550-4,780
016	Hyperthyroïdie	1	aucun	ND	0,030	0,550-4,780
017	Hyperthyroïdie	1	aucun	0,673	0,016	0,550-4,780
018	Hyperthyroïdie	1	aucun	0,821	0,301	0,550-4,780
019	Hyperthyroïdie	2	Propylex	1,212	0,200	0,550-4,780
020	Hypothyroïdie	2	Levothyrox	2,880	7,090	0,340-3,600
021	Hyperthyroïdie	1	aucun	0,985	0,011	0,400-4,400

ND = non disponible

Au total dans notre cohorte nous avons observés 17 hyperthyroïdies (81%) et 4 hypothyroïdies (19%). La survenue d'une dysthyroïdie a nécessité la mise en place d'un traitement chez 10 patients (47,6%).

Les quatre hypothyroïdies ont dû être substituées (Levothyrox). 11 hyperthyroïdies sur 17 (64,7%) n'ont pas nécessité de traitement.

3.7. Effet de la radiothérapie

Nous avons également étudié l'effet de la radiothérapie sur la survie des 69 patients de la cohorte. Il s'agissait de radiothérapie thoracique ou extra-thoracique. Nous avons divisé la cohorte en 2 groupes et réalisé 2 analyses séparées :

- les patients traités par radiothérapie avant le nivolumab (médiane de 7,4 mois avant [0,1-60,4]) : 46 patients (65,7%), dont 12 patients irradiés au niveau thoracique
- les patients traités par radiothérapie en concomitant au nivolumab (après le début du nivolumab jusqu'à un mois après la fin du nivolumab) : 18 patients (25,7%), dont 2 patients irradiés au niveau thoracique

Nous n'avons pas retrouvé de toxicité de grade 3 à 5 même dans le groupe de patients irradiés en concomitant (18 patients, 36 métastases irradiées). Le traitement par radiothérapie n'est pas associé à une amélioration de la SSP ou de la SG, quelle que soit la radiothérapie reçue (thoracique ou extra-thoracique) (tableau 9).

Tableau 9 : Effet du traitement par radiothérapie sur la SSP et la SG (analyse selon le modèle de Cox).

Caractéristiques	HR pour la SSP [IC 95%]	HR pour la SG [IC 95%]
Radiothérapie avant nivolumab (n=46 patients)	1,11 [0,62 – 1,98] p=0,73	1,33 [0,67 – 2,64] p=0,42
Radiothérapie pendant nivolumab (n=18 patients)	1,40 [0,76 – 2,56] p=0,27	1,48 [0,74 – 2,96] p=0,26

HR=Hazard ratio. IC95%=Intervalle de confiance à 95%. SSP=survie sans progression. SG=survie globale.

4) Discussion

Nous avons analysé de manière rétrospective les 69 patients atteints de CBNPC traités par nivolumab au CAL du 19/03/2015 au 01/03/2017. Les données de cette étude confirment l'efficacité du nivolumab dans les CBNPC en conditions de pratique clinique quotidienne, avec un taux de réponse objective de 21,7% et un taux de survie globale à 1 an de 49%. Ces taux sont comparables à ceux des deux études

princeps : respectivement 20% et 40% pour les CBNPC épidermoïdes dans Checkmate 017, 19% et 51% pour les CBNPC non épidermoïdes dans Checkmate 057 (11,12). Le taux de survie sans progression est de 24% à 1 an, également comparable aux deux études princeps : 21% dans Checkmate 017 et 19% dans Checkmate 057.

Nos résultats sont également comparables à ceux de l'étude CLINIVO coordonnée par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, dont les résultats ont été rapportés à l'ESMO 2017. 902 patients atteints de CBNPC de stade avancé traités par Nivolumab ont été inclus. Il s'agit de patients traités par nivolumab dans le cadre de l'ATU, par différentes équipes à travers la France. Dans cette étude, le taux de réponse objective est de 19%, le taux de SSP à 1 an de 18,7%, et le taux de SG à 1 an de 44,7%.

Par contre, on note une durée médiane de réponse au nivolumab très inférieure dans notre étude. Elle est à 7,5 mois contre plus de 20,5 mois dans Checkmate 017 et 17,5 mois dans Checkmate 057. Cela peut s'expliquer par le fait que nos patients sont moins sélectionnés (forte proportion de PS \geq 2 et d'âge \geq 70 ans). Ces patients ont une moins bonne réponse avec des p respectivement à 0,052 et 0,048.

Dans notre cohorte, le nivolumab a été poursuivi après la progression RECIST chez 43,5% des patients en raison d'un bénéfice clinique (amélioration de l'état général, diminution des symptômes). La durée médiane de poursuite du traitement est de 4,3 mois (extrêmes [1-23,9]). Ce résultat est différent de ceux retrouvés dans la littérature. Dans Checkmate 017, le traitement est poursuivi après la progression RECIST pendant une durée médiane de 12,4 mois. Dans Checkmate 057, il est poursuivi pendant une durée médiane de 1,2 mois. Cette différence s'explique probablement par un apprentissage de notre part de l'évaluation des patients traités par nivolumab. Ces résultats témoignent du fait que les méthodes habituelles d'évaluation de la réponse au traitement, comme le RECIST 1.1 peuvent sous-estimer le bénéfice induit par l'immunothérapie. De nouvelles méthodes de mesures telles que l'irRC (immune-related response criteria) ont été proposées afin de mieux reconnaître les patients bénéficiant des immunothérapies (26,27). Ces critères n'ont pas été validés dans des essais prospectifs et leur utilisation est difficile en pratique clinique quotidienne. La question de l'intérêt du TEP-TDM pour l'évaluation de la réponse lors des traitements par ICP se pose. Une étude menée sur 20 patients, atteints de mélanome métastatique traités par ICP (majoritairement ipilimumab), montre que l'évaluation précoce par TEP-TDM basée sur la combinaison des critères morphologiques et du SUV permet de prédire la réponse au traitement par ICP (28). Mais ces critères n'ont pas été validés dans des essais prospectifs.

Dans notre étude, 42 patients soit 60,9% présentent une toxicité quel que soit le grade attribuable au nivolumab. Ce taux est comparable à ceux des études Checkmate 017 (58%) et Checkmate 057 (69%). Nous avons par contre un taux de toxicité de grades 3 et 4 à 17,4%. Ce taux est supérieur à celui des deux études princeps : respectivement 7% et 10%. Dans notre cohorte 50% des toxicités de grades 3-4 sont des asthénies. La sensation d'asthénie est subjective et plurifactorielle, difficile à évaluer. Ce taux est donc peut-être surestimé, surtout qu'il s'agit d'une étude rétrospective.

Nous avons dans notre cohorte une proportion importante (20,3%) de patients avec un PS ≥ 2 au moment de l'instauration du nivolumab. En ce qui concerne l'efficacité du nivolumab chez ces patients, la survie globale et la SSP sont similaires. On retrouve une tendance non significative à une moins bonne réponse objective. La tolérance chez ces patients est similaire à celle des patients de PS 0-1. Il existe peu de données dans la littérature. Les patients de PS 2 étaient exclus des études Checkmate 017 et 057. Nous avons retrouvé dans la littérature les résultats d'une étude ayant analysé des patients PS 2. Il s'agit de l'étude Checkmate 153 rapportée par Spigel et al (29) sous forme d'abstract. C'est une étude de phase III/IV. Elle a inclus 1308 patients, dont 102 patients de PS 2. La survie globale à 6 mois est de 41% pour les PS 2 contre 65% pour les PS 0-1. Elle semble donc montrer une moins bonne survie dans les PS 2, mais les résultats sont préliminaires, ils sont à confirmer. Dans notre étude seulement 7% des patients PS 2 ont pu recevoir une chimiothérapie après le nivolumab contre 34,5% chez les PS 0-1. La différence n'est pas significative ($p=0,052$). Ce point n'est pas rapporté dans l'étude Checkmate 153.

Dans notre étude, 29% des patients ont un âge ≥ 70 ans. Le taux de réponse objective des patients d'âge ≥ 70 ans est de 5,9% contre 31,1% pour les patients de moins de 70 ans. La différence est significative ($p=0,048$). Par contre nous n'avons pas observé de différence significative en SSP et SG. Nous n'avons pas observé non plus de différence de toxicité en fonction de l'âge. Ce résultat est concordant avec celui de l'étude Checkmate 153 (29). Elle a inclus 520 patients d'un âge supérieur à 70 ans. La survie globale à 6 mois est identique chez les patients dont l'âge est ≥ 70 ans et chez les patients les moins de 70 ans. La toxicité du traitement dans les deux groupes d'âge est identique. Tous grades confondus, elle est de 69% pour les patients âgés de ≥ 70 ans contre 59% pour les patients de moins de 70 ans. Les toxicités de grades 3-4 sont respectivement de 12% et 11% pour ces deux groupes d'âge.

Dans notre cohorte, 30,4% des patients avec des métastases cérébrales à l'initiation du nivolumab ont une réponse objective au niveau cérébral. Il n'y a pas de différence de SSP ou de SG entre les patients avec ou sans métastases cérébrales. Les patients avec métastases cérébrales ne sont pas décrits dans les études Checkmate 017 et 057 (11,12). Par contre l'étude CLINIVO retrouve une survie globale diminuée

pour les patients qui ont des métastases cérébrales en analyse multivariée (HR=1,38 [IC 95% (1,15-1,67) ; p=0,0001). C'est probablement le faible effectif de notre étude qui ne permet pas de mettre en évidence une différence.

Nous avons recherché les facteurs cliniques prédictifs d'efficacité du traitement afin d'identifier les patients qui bénéficient de l'immunothérapie par nivolumab. Seul l'âge supérieur à 70 ans est corrélé à une moins bonne réponse objective (5,9% vs 31,1% ; p=0,04). Concernant la SSP, un stade III de la classification TNM au diagnostic initial de la maladie est corrélé en analyse multivariée, à une SSP diminuée. Pour la survie globale, en analyse multivariée, le stade III au diagnostic initial et la présence de métastases pleurales sont corrélés à une moins bonne SG. Le sexe féminin lui est corrélé à une meilleure survie globale. Dans notre étude nous mettons en évidence que les patients qui développent une dysthyroïdie sous nivolumab ont une meilleure survie globale (HR = 0,2. IC 95% [0,08-0,59] ; p=0,002).

On retrouve dans la littérature plusieurs études qui décrivent une corrélation entre la survenue d'une toxicité immuno-induite et l'efficacité du traitement par ICP. Les premières descriptions ont été faites dans le mélanome, où une méta-analyse (22) retrouve que les patients qui développent un vitiligo sous traitement d'immunothérapie ont des meilleures SSP et SG comparativement à ceux qui n'en présentent pas. Judd *et al* ont publié une étude qui a inclus 160 patients porteurs de cancers autre qu'un mélanome traités par nivolumab ou pembrolizumab (30). Cette étude montre que la présence d'une toxicité immuno- induite de faible grade est corrélée à une meilleure réponse objective. Cependant, cette observation n'est significative que chez les patients traités dans d'essais cliniques, soit 46% de la cohorte.

Osorio *et al* a étudié l'impact de la dysfonction thyroïdienne chez les patients traités par pembrolizumab dans l'essai KEYNOTE-001 pour un CBNPC (31). Cette étude montre que les patients développant une dysthyroïdie ont une meilleure survie globale que ceux qui n'ont pas de dysthyroïdie. Le taux de dysthyroïdie dans cette étude était de 21%. Les résultats de notre étude vont dans le même sens. Elle est la première décrivant un lien entre toxicité thyroïdienne induite par le traitement et amélioration de la survie globale chez des patients traités par nivolumab pour un CBNPC. Il s'agit surtout de la première étude confirmant cette corrélation en analyse multivariée.

Le taux de dysthyroïdies est plus élevé dans notre cohorte que les taux décrits dans la littérature : 30,4% contre 4 à 21% (11,12,31,32). Cela peut s'expliquer par le fait que la meilleure connaissance des toxicités immunologiques conduit à les rechercher systématiquement. Ainsi la fonction thyroïdienne était régulièrement contrôlée durant le traitement dans notre cohorte, permettant de mettre en évidence

précocement ces dysfonctions thyroïdiennes même à un stade asymptomatique. Il est à noter que 7 patients parmi les 21 qui ont présenté une dysthyroïdie sous nivolumab n'avaient pas eu de contrôle de leur fonction thyroïdienne avant le début du traitement. Le nombre de dysthyroïdies attribué au nivolumab est donc peut être surestimé, même s'il n'existe pas chez ces patients de notion de dysthyroïdie dans les antécédents. Les patients développant une dysthyroïdie ne présentent aucune caractéristique clinique spécifique les différenciant de ceux qui n'en développent pas.

D'autres facteurs ont été rapportés dans la littérature comme étant des facteurs prédictifs de la survie. Funazo *et al* décrivent dans leur étude portant sur 79 patients atteints de CBNPC traités par nivolumab, que la présence de métastases hépatiques est corrélée à une moins bonne SSP (33). Dans notre étude la présence de métastases hépatiques n'est pas corrélée avec une moins bonne SSP. On note une moins bonne survie globale qui n'atteint pas la significativité ($p=0,075$). Par contre, la présence de métastases pleurales est fortement corrélée à la fois à une moins bonne SSP en analyse univariée et une moins bonne SG en analyse multivariée. Notre étude est la première à décrire ce facteur pronostic. Ce résultat est à prendre avec réserve en raison du faible effectif de patients présentant des métastases pleurales ($n=6$).

Dans notre cohorte, un stade III au diagnostic initial était également associé à une moins bonne SSP, avec un HR à 5,6 (IC 95% [1,8-18] ; $p=0,003$) et une moins bonne SG avec un HR à 4,4 (IC 95% [1,15-17,03] ; $p=0,027$). Nous avons regardé si cette diminution de la survie pouvait être en relation avec une toxicité majorée par les antécédents de radiothérapie thoracique. Mais cette hypothèse n'est pas confirmée dans notre étude, puisque nous n'avons pas retrouvé de toxicités de grade 3 à 5 chez les patients irradiés, même de manière concomitante à l'administration du nivolumab.

Dans notre étude, l'administration de la radiothérapie n'a pas d'impact sur la SSP ou la SG, quelle que soit le type et le moment de la radiothérapie reçue. C'est-à-dire qu'il s'agisse d'une radiothérapie thoracique ou extra-thoracique et qu'elle soit faite avant ou pendant le nivolumab. Ces résultats contrastent avec ceux de Shaverdian *et al* (23). En effet, cette étude rapporte une augmentation de l'effet antitumoral de la radiothérapie chez des patients traités par pembrolizumab (23). Cette étude a inclus 98 patients avec un CBNPC de stade avancé traité par pembrolizumab. Elle montre que les patients ont une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale s'ils avaient reçus précédemment une radiothérapie thoracique ou extra-thoracique. Il existe peu de données qui étudient la corrélation entre nivolumab et radiothérapie. Kataoka *et al* rapporte dans leur analyse sur 146

patients l'absence d'amélioration de la PFS en cas de radiothérapie (thoracique et extra thoracique) délivrée avant le nivolumab (34). Ces résultats rejoignent ceux de notre étude.

Un essai prospectif a étudié l'efficacité d'un ICP après radio-chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC. Il s'agit de l'essai PACIFIC (19). Il compare l'efficacité et la tolérance de l'administration en adjuvant d'un anti-PDL1, le durvalumab, contre placebo, chez des patients de stade III traité par radio-chimiothérapie. Cet essai montre une meilleure survie sans progression (16,8 mois dans le groupe durvalumab contre 5,6 mois dans le groupe placebo, HR=0,52 (IC95% [0,42-0,65] ; $p<0,001$)). Il montre également un allongement du délai avant la survenue du décès ou de métastases (respectivement 23.2 mois contre 14.6 mois ; $p<0,001$). Mais notre étude n'est pas comparable à cet essai, car nous utilisons un anti-PD1. De plus, dans notre cohorte, 49 patients (soit 71%) sont métastatiques au diagnostic. Il ne s'agit donc pas du même profil de patients.

La principale limite de notre étude est liée à son caractère rétrospectif, ce qui peut entraîner des biais, notamment du fait de données manquantes, limitant ainsi la puissance des résultats obtenus. C'est le cas pour le rapport PNN/lymphocytes. Dans notre étude, nous montrons une tendance pour une moins bonne survie globale lorsqu'il est supérieur ou égal à 5, sans atteindre la significativité ($p=0,082$). L'étude de Bagley menée sur 175 patients traités par nivolumab pour un CBNPC, montre qu'un rapport PNN/lymphocyte supérieur ou égal à 5 est corrélé avec une moins bonne SSP et SG (35).

5) Conclusion

Cette étude, qui inclut 69 patients, confirme les données d'efficacité et de tolérance du nivolumab en pratique routinière. Nous avons mis en évidence une population qui bénéficie plus particulièrement du traitement : ceux qui développent une dysthyroïdie sous nivolumab.

Cette étude démontre la possibilité d'utiliser le nivolumab chez les patients de PS ≥ 2 et les patients âgés de plus de 70 ans avec une survie similaire et l'absence de toxicité surajoutée.

Le taux de réponse cérébrale chez les patients présentant des métastases cérébrales est bon avec 30,4% de réponse objective.

Dans notre expérience, il n'y a pas de corrélation entre irradiation et efficacité, mais cela reste à démontrer de façon plus rigoureuse dans des études prospectives. Ces dernières sont en cours de réalisation.

6) Bibliographie

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer [Internet]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In: Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier; 2008. p. 584–594. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611607350>
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes. 2016 ; Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/121812/430132/version/1/file/rapport_survie_personnes_atteintes_cancer_france_metropolitaine_1989_2013_tumeurs_solides.pdf
5. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, et al. Docetaxel Versus Docetaxel Plus Cisplatin As Front-Line Treatment of Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jul;22(13):2602–9.
6. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2459–2465.
7. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O’rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non–small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095–2103.
8. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non–small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129–2139.
9. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947–957.
10. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239–246.
11. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.

13. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252–64.
14. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517–2519.
15. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320–30.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
18. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 Jan;389(10066):255–65.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2017 Sep 17]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937>
20. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:139–48.
21. Montaudié H, Pradelli J, Passeron T, Lacour J-P, Leroy S. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):1060–3.
22. Teulings H-E, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Spuls PI, et al. Vitiligo-Like Depigmentation in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy and Its Association With Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Mar;33(7):773–81.
23. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):895–903.
24. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol*. 2001;74(887):983–986.
25. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*. 2009 May 1;50(Suppl_1):122S–150S.
26. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412–20.

27. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-Related Response Criteria Using Unidimensional Measurements. *Clin Cancer Res*. 2013 Jul 15;19(14):3936–43.
28. Cho SY, Lipson EJ, Im H-J, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med*. 2017 Sep;58(9):1421–8.
29. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D, Chandler J, Hussein M, Jotte R, et al. P3. 02c-026 Is nivolumab safe and effective in elderly and PS2 patients with non small cell lung cancer (NSCLC)? Results of Checkmate 153. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S1286–S1287.
30. Judd J, Zibelman M, Handorf E, O’Neill J, Ramamurthy C, Bentota S, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *The Oncologist*. 2017 Jun 26;theoncol.2017-0133.
31. Osorio JC, Ni A, Chaft J., Pollina R, Kasler M., Stephens D, et al. Antibody-Mediated Thyroid Dysfunction During T-cell Checkpoint Blockade in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Oncol*. 2016 Dec 19;mdw640.
32. Schouten R, Baas P, Van Den Heuvel M, Van Leeuwenhoek A. MA14. 07. Real life experience with immunotherapy in Netherlands. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S425.
33. Funazo T, Nomizo T, Kim YH. Liver Metastasis Is Associated with Poor Progression-Free Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2017 Sep;12(9):e140–1.
34. Kataoka Y, Ebi N, Fujimoto D, Hara S, Hirano K, Narabayashi T, et al. Prior radiotherapy does not predict nivolumab response in non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1402–1402.
35. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Apr;106:1–7.

7) Annexes

Annexe 1 : 7^{ème} Classification TNM, 2009

T	Tis	Carcinome in situ			
	1	≤3cm sans invasion des bronches lobaires	a	≤2cm	
			b	>2cm et ≤ 3cm	
	2	≤7cm Ou avec une des caractéristiques suivantes : -envahissement de la plèvre viscérale, -ou associée à une atélectasie ou	a	≤5cm	
			b	>5cm et ≤7 cm	
	3	≥7cm ou : -envahissant la paroi thoracique, le diaphragme, nerf phrénique, péricarde, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale. -tumeur de la bronche souche à moins de 2cm de la carène -tumeur responsable d'une pneumonie obstructive ou d'atélectasie d'un poumon entier. -présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.			
			Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, oesophage, corps vertébral, carène, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe atteint.		
	4				
	N	0	Absence d'envahissement ganglionnaire.		
		1	Atteinte des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux		
2		Atteintes des ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaux			
3		Atteintes des ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou sus claviculaires homo et contro-latéraux .			
M	0	Absence de métastases à distance			
	1	Métastase à distance	a	Nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral, nodules pleuraux ou épanchement pleural métastatique.	
			b	Métastase à distance	

Stade	T	N	M
IA	T1a,b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 2 : Grade des Toxicités selon le CTCAE version 4.0

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Arthralgies	Douleur modérée	Douleur modérée limitant les activités	Douleur sévère limitant les gestes quotidiens	-	-
Asthénie	Asthénie corrigée par le repos	Asthénie non corrigée par le repos ; limitation des activités	Asthénie non corrigée par le repos ; limitation importante des gestes de la vie quotidienne	-	-
Diarrhée	Augmentation < 4 selles par jour par rapport à l'état de base	Augmentation de 4-6 selles par jour par rapport à l'état de base	Augmentation de ≥ 7 selles par jour par rapport à l'état de base ; hospitalisation indiquée ; limitation des gestes quotidiens	Risque vital. Intervention médicale indiquée en urgence	Décès
Élévation ALAT	Limite supérieure de la normale (LSN) - < 3 fois LSN	3-5 fois LSN	5-20 fois LSN	> 20 fois LSN	-
Élévation ASAT	Limite supérieure de la normale (LSN) - < 3 fois LSN	3-5 fois LSN	5-20 fois LSN	> 20 fois LSN	-
Hyperthyroïdie	Asymptomatique : observation clinique ou biologique, intervention non indiquée	Symptomatique : traitement antithyroïdien indiqué. Limitation des activités	Symptômes sévères, limitation importante des gestes de la vie quotidienne. Hospitalisation indiquée	Risque vital. Intervention médicale indiquée en urgence	Décès
Hypothyroïdie	Asymptomatique : observation clinique ou biologique, intervention non indiquée	Symptomatique : substitution thyroïdienne indiquée. Limitation des activités	Symptômes sévères, limitation importante des gestes de la vie quotidienne. Hospitalisation indiquée	Risque vital. Intervention médicale indiquée en urgence	Décès
Pneumopathie	Asymptomatique : observation clinique ou radiologique, intervention non indiquée	Symptomatique : traitement médical indiqué. Limitation des activités	Symptômes sévères ; limitation des gestes de la vie quotidienne	Détresse respiratoire représentant une urgence vitale ; intervention urgente nécessaire (intubation ou trachéotomie)	Décès
Prurit	Modéré ou localisé ; traitement topique indiqué	Intense ou étendu ; intermittent ; modifications cutanées ou lésions de grattage (œdème ; papules ; excoriations ; lichénification) ; traitement oral indiqué ; limitation des activités	Intense ou étendu ; constant ; limitation des gestes de la vie quotidienne ou altération du sommeil ; corticostéroïdes oraux ou thérapie immunosuppressive indiquée	-	-
Rash	Papules ou pustules étendues sur < 10% de la surface corporelle, qui peuvent être associées ou non à des symptômes de prurit ou sensibilité	Papules et/ou pustules étendues 10-30% de la surface corporelle, qui peuvent être associées ou non à des symptômes de prurit ou sensibilité ; associées avec un impact psycho social ; limitation des activités	Papules et/ou pustules étendues sur >30% de la surface corporelle, qui peuvent être associées ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité ; limitation des gestes de la vie quotidienne ; associées à une surinfection locale avec indication d'antibiothérapie orale	Papules et/ou pustules que l'on voit l'étendue de la surface corporelle, qui peut être associée ou non à des symptômes de prurit ou de sensibilité ; associées à une surinfection extensive avec indication d'antibiothérapie intraveineuse ; risque vital	Décès

Annexe 3 : Critères RECIST 1.1 et PERCIST

Réponse	RECIST 1.1	PERCIST
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions ou ganglions < 10 mm de petit axe	Disparition des lésions tumorales actives
Réponse partielle (RP)	> 30% de diminution de la somme des plus longs diamètres (SLD) des lésions cibles	> 30% (0,8-unité) de diminution du SUL (SUV normalisé sur la masse maigre) entre la lésion la plus intense avant et celle après traitement
Progression (PG)	≥ 20% d'augmentation du SLD des lésions cibles avec une augmentation absolue de ≥ 5 mm ; nouvelles lésions	> 30% (0,8-unité) d'augmentation du pic du SUL ou nouvelles lésions confirmées
Maladie stable (ST)	Tous les autres cas	Tous les autres cas

Annexe 4 : Impact des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sur l'apparition des toxicités immuno-induites chez les 69 patients traités par nivolumab (test de Fischer)

Variable	Absence de Toxicité	Présence de Toxicité	p-Fisher
Sexe			0,598
Homme	20 (41,7%)	28 (58,3%)	
Femme	7 (33,3%)	14 (66,7%)	
Age			0,788
< 70 ans	20 (40,8%)	29 (59,2%)	
≥ 70 ans	7 (35%)	13 (65%)	
PS			0,138
0 ou 1	19 (70,4%)	36 (29,6%)	
≥ 2	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
Histologie			0,367
Adénocarcinome	17 (47,2%)	19 (52,8%)	
Carcinome épidermoïde	10 (32,3%)	21 (67,8%)	
CBNPC	0 (0%)	2 (100%)	
Métastase cérébrale			1
Absence	20 (40%)	30 (60%)	
Présence	7 (36,8%)	12 (63,2%)	
Métastase hépatique			1
Absence	19 (39,6%)	29 (60,4%)	
Présence	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
Métastase pleurale			1
Absence	25 (39,7%)	38 (60,3%)	
Présence	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Nombre de lignes avant Nivolumab			0,671
1	13 (35,1%)	24 (64,9%)	
2	8 (40%)	12 (60%)	
≥ 3	6 (50%)	6 (50%)	
Rapport PNN/Lymphocytes (n=59)*			1
< 5	20 (40,8%)	29 (59,2%)	
≥ 5	4 (40%)	6 (60%)	
Réponse sous Nivolumab			0,541
RC ou RP	4 (26,7%)	11 (73,3%)	
ST ou PG	18 (38,3%)	29 (61,7%)	

* Données manquantes

Annexe 5 : Impact des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sur l'apparition d'une dysthyroïdie chez les patients 69 traités par nivolumab (test de Fischer)

Variable	Absence de Dysthyroïdie	Présence de Dysthyroïdie	p-Fisher
Sexe			1
Homme	33 (68,8%)	15 (31,3%)	
Femme	15 (71,4%)	6 (28,6%)	
Age			0,265
< 70 ans	32 (65,3%)	17 (34,7%)	
≥ 70 ans	16 (80%)	4 (20%)	
PS			0,526
0 ou 1	37 (77,1%)	18 (22,9%)	
≥ 2	11 (78,6%)	3 (21,4%)	
Histologie			0,148
Adénocarcinome	26 (72,2%)	10 (27,8%)	
Carcinome épidermoïde	22 (70,9%)	9 (29%)	
CBNPC	0 (0%)	2 (100%)	
Métastase cérébrale			0,245
Absence	37 (74%)	13 (26%)	
Présence	11 (57,9%)	8 (42,1%)	
Métastase hépatique			0,572
Absence	32 (66,7%)	16 (33,3%)	
Présence	16 (76,2%)	5 (23,8%)	
Métastase pleurale			0,659
Absence	43 (68,3%)	20 (31,8%)	
Présence	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
Nombre de lignes avant Nivolumab			0,145
1	25 (67,6%)	12 (32,4%)	
2	14 (70%)	6 (30%)	
≥ 3	9 (75%)	3 (25%)	
Rapport PNN/Lymphocytes (n=59)*			0,145
< 5	31 (63,3%)	18 (36,7%)	
≥ 5	9 (90%)	1 (10%)	
Réponse sous Nivolumab			0,115
RC ou RP	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
ST ou PG	34 (72,3%)	13 (27,7%)	

* Données manquantes

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.