



HAL
open science

L'éosinophilie un biomarqueur prédictif de réponse au nivolumab chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé

Ève Faugeras

► **To cite this version:**

Ève Faugeras. L'éosinophilie un biomarqueur prédictif de réponse au nivolumab chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01724388

HAL Id: dumas-01724388

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01724388>

Submitted on 30 Apr 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 CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)**

PAR

Eve FAUGERAS

Née le 10 Avril 1986 à Evry (91)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Septembre 2017

**L'EOSINOPHILIE : UN BIOMARQUEUR PREDICTIF
DE REPONSE AU NIVOLUMAB CHEZ LES PATIENTS
TRAITES POUR UN CANCER BRONCHIQUE
NON A PETITES CELLULES A UN STADE AVANCE**

Président :

Monsieur BAY Jacques-Olivier, Professeur, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur KEMENY Jean-Louis, Professeur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Monsieur LAURICHESSE Henri, Professeur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Monsieur JANICOT Henri, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (pneumologie)

Monsieur BAILLY Sébastien, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (pneumologie)



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine
: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE
PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **GUINALDO** Olivier
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **ESQUIROL** Myriam



UFR DE MEDECINE

DOYEN HONORAIRE

: **DETEIX** Patrice

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CHAZAL** Jean
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - RIBAL Jean-Pierre - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SIROT Jacques - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - TURCHINI Jean-Pascal - VANNEUVILLE Guy - VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - CASSAGNES Jean - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - LESOURD Bruno - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - SOUTEYRAND Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M. BOITEUX Jean-Paul	Urologie
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neuro-Chirurgie
M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie

Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CHAMOUX Alain	Médecine du Travail et des Risques Professionnels
M. LUSSON Jean-René	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
M. KEMENY Jean-Louis	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	Oto-Rhino-Laryngologie
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M. SCHOEFFLER Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. D'INCAN Michel	Dermatologie –Vénérologie
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
Mlle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. TAVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. FILAIRE Marc	Anatomie
	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. COSTES Frédéric	Physiologie
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
----------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JANNY Laurent	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
M. SAKKA Laurent	Neurochirurgie
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie

M. SOLER Cédric

Biochimie Biologie Moléculaire

M. GIRAUDET Fabrice

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

M. BERNARD Pierre

Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques-Olivier BAY

C'est un grand honneur que vous me faites de présider ce jury. Au cours de mes études, j'ai pu apprécier vos qualités de pédagogue et votre humanisme envers les malades et les étudiants. Je vous remercie pour m'avoir guidée, encouragée et conseillée, durant ces cinq ans d'internat, tout en me laissant une certaine liberté. Merci pour l'intérêt manifesté à l'égard de mes projets qui m'auront permis de progresser. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Louis KEMENY

Votre dévouement est hors du commun, il n'a d'égal que votre humilité et je suis fière d'avoir passé quelques mois d'internat à apprendre à vos côtés. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère admiration pour vos compétences, votre curiosité et votre humanisme, continuellement au service de la médecine. Aujourd'hui vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Henri LAURICHESSE

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie pour vos remarques, votre ouverture d'esprit, votre franchise, et surtout votre humour, qui sont autant d'éléments qui ont égayé mes week-ends d'astreinte en maladies infectieuses. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Henri JANICOT

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour vos multiples conseils et pour le temps que vous avez consacré à diriger cette recherche. J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre rigueur scientifique et votre esprit critique, qui m'ont beaucoup appris. Merci aussi pour votre humour et surtout pour votre accueil chaleureux, à chaque fois que j'ai sollicité votre aide.

Monsieur le Docteur Sébastien BAILLY

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. J'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long des différents travaux réalisés ensemble.

Merci pour m'avoir prodigué maints conseils et pour l'ambiance de travail très agréable que vous avez su créer au quotidien. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de tout mon respect.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	4
MATERIELS ET METHODES.....	6
RESULTATS.....	9
TABEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TOTALE (124 PATIENTS).....	11
RESULTATS POUR LA SURVIE GLOBALE.....	12
FIGURE 1 : COURBES DE KAPLAN-MEIER RELATIVES A LA SURVIE GLOBALE ET A LA SURVIE SANS PROGRESSION DE LA POPULATION TOTALE (124 PATIENTS).....	15
FIGURE 2 : COURBES DE KAPLAN-MEIER RELATIVES A LA SURVIE GLOBALE SELON L'EOSINOPHILIE A L'INITIATION DU NIVOLUMAB (124 PATIENTS).....	16
FIGURE 3 : COURBES DE KAPLAN-MEIER RELATIVES A LA SURVIE GLOBALE SELON LE NLR A L'INITIATION DU NIVOLUMAB (124 PATIENTS).....	17
RESULTATS POUR LA SURVIE SANS PROGRESSION.....	18
FIGURE 4 : COURBES DE KAPLAN-MEIER RELATIVES A LA SURVIE SANS PROGRESSION SELON L'EOSINOPHILIE A L'INITIATION DU NIVOLUMAB (124 PATIENTS).....	19
FIGURE 5 : COURBES DE KAPLAN-MEIER RELATIVES A LA SURVIE SANS PROGRESSION SELON LE NLR A L'INITIATION DU NIVOLUMAB (124 PATIENTS).....	20
RESULTATS POUR LE TAUX DE REPONSE.....	21
TABEAU 2 : ANALYSES UNIVARIEES ET MULTIVARIEES DES OR POUR LA REPONSE THERAPEUTIQUE ET DES HR POUR LA SURVIE GLOBALE ET A LA SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB POUR UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES AVANCE (124 PATIENTS).....	22
FACTEURS PREDICTIFS DE DECES PRECOCE SOUS NIVOLUMAB.....	23
FACTEURS PREDICTIFS D'UNE LONGUE REPONSE AU NIVOLUMAB.....	23

STADE IV AU DIAGNOSTIC	24
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION STADE IV AU DIAGNOSTIC (74 PATIENTS).....	25
TABLEAU 4 : ANALYSES UNIVARIEES ET MULTIVARIEES DES HR POUR LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS TRAITES PAR NIVOLUMAB POUR UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES D'EMBLEE STADE IV AU DIAGNOSTIC (74 PATIENTS).....	26
DISCUSSION	27
FIGURE 6 : SCHEMA D'ACTION DU NIVOLUMAB.....	29
FIGURE 7 : ROLE DES EOSINOPHILES DANS L'IMMUNITE ANTI-TUMORALE	35
CONCLUSION.....	40
BIBLIOGRAPHIE	42
ANNEXE	46
SERMENT HIPPOCRATE 1	50
SERMENT HIPPOCRATE 2	51

LISTE DES ABREVIATIONS

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4

ECOG : *eastern cooperative oncology group*

HR : hazard ratio

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

iRECIST : *immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*

MDSCs : *myeloid-derived suppressor cells* (cellules myéloïdes suppressives)

Moy : moyenne

NA : Non atteint(e)

NFS : numération formule sanguine

NLR : *neutrophils to lymphocytes ratio*

OR : odds ratio

PD-1 : *programmed death-1*

PD-L1 et **PD-L2** : programmed death ligand 1 (2)

PLR : *platelets to lymphocytes ratio*

PS : *performans status*

SD : *standard déviation*

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la principale cause de décès liée au cancer dans le monde (1). Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le sous-type le plus fréquent, représentant environ 85% de tous les cancers du poumon (2). Jusqu'à récemment, le traitement du CBNPC à un stade avancé était basé sur l'utilisation d'une première ligne avec un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine, et d'une deuxième ligne par docétaxel. Actuellement, l'immunothérapie représente une nouvelle approche thérapeutique avec un bénéfice en survie. L'efficacité et la tolérance à l'immunothérapie sont meilleures que les chimiothérapies et deviennent une véritable voie d'espoir et de développement dans le cancer du poumon. Le nivolumab est un anticorps anti-PD-1, qui a obtenu en France, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation en juin 2015, dans le CBNPC avancé, prétraité par chimiothérapie (3,4). Ces dernières années, les études étaient également positives pour l'immunothérapie en première ligne (5). Certains patients ont des réponses à l'immunothérapie surprenantes et durables, mais pour seulement 20 à 25% d'entre eux. C'est la raison pour laquelle, à l'heure actuelle, identifier des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie est essentiel (6,7).

Actuellement, l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales ou les lymphocytes infiltrant les tumeurs ne peut être considérée comme un biomarqueur spécifique (8,9). En 2016, plusieurs études sont venues conforter la supériorité du traitement anti-PD-1 en termes de survie globale sur le docetaxel. Ce bénéfice était observé dans l'ensemble de la population étudiée. Bien que les patients qui exprimaient fortement PD-L1 étaient les plus répondeurs, ceux qui exprimaient faiblement le ligand n'étaient pas, pour autant, non répondeurs. L'expression de PD-L1 est donc un biomarqueur prédictif d'une réponse favorable mais il n'a pas d'utilité comme biomarqueur d'une réponse négative. Ainsi, l'identification des biomarqueurs, comme déterminants de la réactivité aux anticorps de blocage de la voie PD-1, reste un enjeu majeur pour aider à la décision thérapeutique.

Dans le mélanome métastatique, traité par immunothérapie, la recherche sur les biomarqueurs a fait l'objet de nombreuses études. Il est prouvé qu'un taux élevé de neutrophiles sur lymphocytes (NLR) avant d'initier l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome métastatique est un facteur indépendant d'une mauvaise survie (10) et les taux

relatifs d'éosinophiles et de lymphocytes sont associés à une meilleure survie globale chez les patients traités par pembrolizumab pour un mélanome avancé (11). Nous avons voulu étendre cette découverte dans le cancer du poumon.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le rapport NLR et les taux d'éosinophiles et de lymphocytes comme biomarqueurs simples et reproductibles de réponse au nivolumab pour les patients atteints de CBNPC métastatique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non randomisée d'une série consécutive de patients traités par nivolumab pour un CBNPC métastatique dans le service de pneumologie du CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand.

Les critères d'inclusion comprenaient : les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IV, histologiquement prouvé, qui avaient reçu une première cure de nivolumab entre le 22 Juin 2015 et le 22 Juillet 2016. La date de point était fixée au 31 Octobre 2016, de façon à ce que tous les patients aient au moins réalisé une évaluation thérapeutique. Un patient a été exclu de l'analyse en raison d'un mélanome synchrone au cancer du poumon.

Nous avons identifié, à partir de la base de données de la pharmacie, tous les patients qui avaient reçu du nivolumab pendant la période de l'étude. Pour chaque patient, nous avons recueilli rétrospectivement les informations cliniques suivantes : les données démographiques, le *Performans Status*, la perte de poids et le statut tabagique. Nous avons par la suite recueilli les caractéristiques suivantes : le type histologique, la biologie moléculaire, le stade TNM (selon la classification TNM 2009) et le nombre d'organes métastatiques (en précisant la présence ou non de métastases cérébrales, hépatiques et osseuses). Concernant la prise en charge oncologique, nous avons relevé pour tous les patients : le nombre et le type des lignes de chimiothérapie reçues. Nous avons également noté si les patients avaient une corticothérapie à l'initiation de l'immunothérapie. L'exhaustivité du recueil des données a été permise par l'étude des dossiers médicaux.

Des prises de sang de routine étaient effectuées dans différents laboratoires avant chaque cure de nivolumab. Nous avons recueilli : les taux absolus de neutrophiles et de lymphocytes, pour calculer un rapport neutrophiles sur lymphocytes « *Neutrophils Lymphocyte Ratio* » (NLR) et le nombre de plaquettes pour calculer le rapport des plaquettes sur les lymphocytes « *Platelets to Lymphocytes Ratio* » (PLR). Nous avons également recueilli l'éosinophilie. Toutes ces données biologiques ont été relevées au

moment du diagnostic, à la première ligne de chimiothérapie, à l'initiation du nivolumab et à chaque évaluation thérapeutique, qui était réalisée toutes les 4 cures.

Le nivolumab était administré par voie intraveineuse à 3 mg.kg^{-1} toutes les 2 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Une corticothérapie concomitante était autorisée pour les patients pour lesquels il était impossible d'arrêter la corticothérapie avant le début du nivolumab. Une tomographie par émission de positons (TDM) cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne était réalisée toutes les 4 cures.

Nous avons estimé que la maladie était rapidement progressive et que les patients étaient des « mauvais répondeurs » à l'immunothérapie, lorsque le décès survenait au cours des trois premiers mois après le début du nivolumab. A l'inverse, nous avons considéré les patients « longs répondeurs au nivolumab », les patients qui recevaient du nivolumab pendant 6 mois ou plus.

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe concernant les patients d'emblée métastatiques au diagnostic, afin d'obtenir une population plus homogène.

Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG), définie comme le délai entre la première cure de nivolumab jusqu'au décès toute cause.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (SSP) déterminée comme la progression de la maladie à partir de la date du début du nivolumab, et le taux de réponse au traitement, mesuré par les critères *immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (iRECIST).

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station, TX). Les caractéristiques des patients ont été présentées par une moyenne \pm écart-type (*Standard Deviation SD*), ou la médiane [intervalle interquartile] pour les données continues (hypothèse de normalité évaluée en utilisant le test Shapiro-Wilk), et par le nombre de patients et les pourcentages associés pour les paramètres catégoriques. La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) ont été estimées selon l'approche de Kaplan-Meier. En analyse univariée, le test statistique Log-rank a été utilisé

pour étudier la valeur prédictive des caractéristiques des patients sur la SG et la SSP. En analyse multivariée, une régression de Cox a été réalisée d'après les résultats univariés et les paramètres cliniquement et biologiquement pertinents. L'hypothèse du risque proportionnel a été étudiée à l'aide du test de Schoenfeld et un « tracé résiduel ». Les interactions entre les facteurs prédictifs possibles ont également été testées. Les résultats ont été exprimés en termes de risque et d'intervalle de confiance à 95%. Pour les analyses univariées : le test t de Student ou le test de Mann-Whitney étaient utilisés, lorsque les hypothèses de test t n'étaient pas respectées pour des variables quantitatives (comparaisons entre décès précoces ou non) et Chi-squared ou le test exact de Fisher pour les paramètres catégoriels ; pour l'analyse multivariée : le modèle linéaire généralisé (régression logistique) a été utilisé pour les critères dichotomiques.

RÉSULTATS

Nous avons traité 124 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé par nivolumab entre le 22 juin 2015 et le 22 juillet 2016. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1.

La majorité de la population était masculine et fumeuse (fumeurs actifs ou ex-fumeurs). Tous les patients avaient reçu une première ligne de chimiothérapie comprenant un sel de platine. 23 (18.5%) patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante après une résection chirurgicale et 15 patients (12.1%) avaient eu une radio-chimiothérapie concomitante ou séquentielle. Sauf pour une personne, qui avait récidivé localement après un traitement local, tous les patients étaient métastatiques au début du nivolumab. Au début de l'immunothérapie, 42 patients (33.9%) avaient des métastases cérébrales, 20 patients des métastases hépatiques (16.1%) et 36 patients (29%) des métastases osseuses. Toutes les métastases cérébrales étaient soit asymptomatiques (pour 10 patients) soit contrôlées par une radiothérapie cérébrale (pan-encéphalique ou stéréotaxique, pour 32 patients).

La majorité des cancers étaient des adénocarcinomes (68.5%), le deuxième type histologique le plus fréquent était le carcinome épidermoïde (25.8%) et 7 patients avaient un autre type histologique (4 carcinomes indifférenciés à grandes cellules, 2 carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et 1 carcinome à cellules fusiformes).

Le nivolumab a été prescrit en deuxième ligne pour 76 patients (61.3%), en troisième ligne pour 26 patients (21%) et en quatrième ligne ou plus chez 17 patients (13.7%).

Parmi les 9 patients recevant une corticothérapie au début du nivolumab, 7 personnes avaient plus de 10 mg par jour. 7 patients avaient des corticoïdes pour des symptômes neurologiques et 2 pour des symptômes respiratoires.

Juste avant la première injection de nivolumab, le rapport Neutrophiles sur Lymphocytes (NLR) moyen était de 5.02 et le rapport du taux de plaquettes sur lymphocytes (PLR) moyen était de 263.83. Les moyennes des taux sanguins de lymphocytes, d'éosinophiles et de plaquettes étaient respectivement de 1.439 G/l, de 0.165 G/l, et de 298.646 G/l, à l'initiation du nivolumab.

En moyenne, le nombre de cures de nivolumab reçues était de 7.5 cures [1 ; 36]. Le suivi médian était de 6 mois [2.6-10.3].

A la date de point, 48.65% des patients étaient vivants (36 patients). 35.5% des patients étaient encore en cours de traitement par nivolumab. Pour les autres, les motifs d'arrêt de l'immunothérapie étaient : 21% pour décès ; 37.9% pour progression tumorale ; 0.8% (1 patient) pour toxicité cutanée grade IV et 4.8% (6 patients) pour une autre cause (dégradation de l'état général, insuffisance rénale).

Parmi les patients qui avaient progressé sous nivolumab (47 patients), 70% des patients ont bénéficié par la suite d'une nouvelle ligne de chimiothérapie et 30% de soins de support seuls.

Tableau 1. Caractéristiques de la population totale (124 patients)		
Variab les		n (%)
Age (ans), moy ± sd		64.4 ± 9.2
Hommes		87 (70.2)
Fumeurs		108 (87.1)
ECOG <i>performance status</i> , n (%)		
	0	13 (10.5)
	1	96 (77.4)
	2	15 (12.1)
Perte de poids > 5%		46 (37.1)
Histologies		
	Adenocarcinomes	85 (68.5)
	Carcinomes épidermoïdes	32 (25.8)
	Autres	7 (5.6)
Mutation KRAS		26 (21)
Nombre d'organes métastatiques		
	0	1 (0.8)
	1	40 (32.3)
	2	54 (43.5)
	≥ 3	29 (23.4)
Métastases cérébrales		42 (33.9)
Métastases hépatiques		20 (16.1)
Métastases osseuses		36 (29)
Chimiothérapie adjuvante		23 (18.5)
Radio-chimiothérapie		15 (12.1)
Nombre de ligne(s) de chimiothérapie reçue(s)		
	1	76 (61.3)
	2	26 (21)
	≥ 3	17 (13.7)
Corticothérapie en cours		9 (7,2)
Neutrophiles (G/l)		5.236 ± 2.738
Plaquettes (G/l)		298.646 ± 125.349
Lymphocytes (G/l)		1.439 ± 0.788
Eosinophilie (G/l)		0.165 ± 0.185
NLR		5.02 ± 4.68
PLR		263.83 ± 170.55

Moy : moyenne, **sd** : *standard deviation*, **ECOG** : *Eastern Cooperative Oncology Group*, **NLR** : *Neutrophils to Lymphocytes Ratio*, **PLR** : *Platelets to Lymphocytes Ratio*.

Résultats pour la Survie globale (Tableau 2)

La survie globale médiane de la population étudiée était de 11.6 mois [2.5; NA] (Figure 1).

- **Paramètres cliniques et anatomo-pathologiques :**

Une perte de poids de plus de 5% (entre la première ligne de traitement et l'initiation du nivolumab) était associée à une moins bonne survie globale (HR univarié = 1.80, IC à 95% [1.08-3.00], $p = 0.03$ et HR multivarié = 2.00, IC 95% [1.18-3.38], $p = 0.009$).

Les patients qui étaient métastatiques en cérébral avaient une SG réduite (HR univarié = 1.70, IC à 95% [1.05-2.86] et HR multivarié = 1.89, IC à 95% [1.09-3.29]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour le nombre d'organes métastatiques, les métastases hépatiques et osseuses.

En analyse univariée, les patients traités pour un autre sous-type histologique avaient une survie médiane globale plus faible, à 2.5 mois [0.3-NA], versus 12.9 mois [3.3-NA] pour les adénocarcinomes et 11.6 mois [2-NA] pour les carcinomes épidermoïdes (HR univarié = 2.91, IC à 95% [1.13-7.47], $p = 0.03$).

- **Paramètres thérapeutiques :**

Les patients qui avaient reçu un traitement adjuvant après une chirurgie thoracique avaient une meilleure chance de survie (HR univarié = 0.36, IC à 95% [0.15-0.84], $p = 0.02$).

Le nombre de lignes de chimiothérapie antérieures n'était pas statistiquement significatif, et il n'y avait pas de différence statistiquement significative de SG pour les patients qui recevaient une corticothérapie.

- Polynucléaires neutrophiles :

Un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 8 G/l à l'initiation du nivolumab était associé à une moins bonne survie globale sous nivolumab (HR univarié = 2.63, IC à 95% [1.39-4.98], $p=0.003$ et HR multivarié = 2.37, IC à 95% [1.05-5.37], $p=0.038$).

- Eosinophiles :

Une éosinophilie élevée à l'initiation du nivolumab était associée à une meilleure survie globale sous nivolumab : les patients avec une éosinophilie à l'initiation du nivolumab ≥ 0.3 G/l avaient une SG médiane non atteinte versus une SG médiane de 8.3 mois quand l'éosinophilie initiale était < 0.3 G/l (HR univariée = 0.26, IC à 95% [0.08-0.85], $p = 0.04$ et HR multivariée = 0.23, IC à 95% [0.07-0.77], $p = 0.017$) (Figure 2).

Cependant, une éosinophilie ≥ 0.3 G/l au diagnostic de la maladie n'influçait pas la SG (avec la survie définie par le temps écoulé entre la date du diagnostic au décès) ($p=0.90$).

A la première évaluation thérapeutique, donc après 2 mois de traitement par nivolumab (après 4 cures), 25% des patients avaient une éosinophilie ≥ 0.3 G/l, sans influence statistiquement significative sur la survie globale (HR = 0.50, IC à 95% [0.19-1.28], $p = 0.15$).

Six patients ont eu une augmentation de l'éosinophilie au cours du traitement : avec une éosinophilie < 0.3 G/l à l'initiation du nivolumab puis une éosinophilie ≥ 0.3 G/l après 2 mois d'immunothérapie (HR = 0.45, IC à 95% [0.19-1.09], $p = 0.07$).

Au cours du traitement, les patients qui avaient un taux d'éosinophilie dépassant au moins une fois le seuil de 0.3 G/l (61 patients), avaient une meilleure survie globale sous nivolumab (HR = 0.34, IC à 95% [0.16-0.69], $p = 0.003$).

- Lymphocytes :

En univarié, un nombre élevé de lymphocytes au début du nivolumab était associé à une meilleure survie globale, avec une survie médiane quand le taux de lymphocytes à l'initiation du nivolumab était ≥ 1.5 G/l à 8.3 mois [2-NA] (53 patients), versus 13.1 mois [4.3-NA] quand le taux de lymphocytes initial était <1.5 G/l (HR univariée = 0.59, IC à 95% [0.34-0.99], $p = 0.03$), mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif en multivarié.

- Neutrophiles / Lymphocytes (NLR) :

Un rapport NLR ≥ 3.5 juste avant la première injection de nivolumab était significativement associé à une survie globale réduite (HR univarié = 2.38, IC à 95% [1.40-4.06], $p = 0.001$ et HR multivarié = 2.09 [1.18-3.70], $p = 0.011$) (Figure 3).

De même, le rapport NLR ≥ 3.5 au moment du diagnostic était également associé à une SG réduite (HR = 1.93, IC à 95% [1.16-3.21], $p = 0.011$).

- Plaquettes / Lymphocytes (PLR) :

En analyse univariée, un rapport PLR ≥ 200 avant la première injection de nivolumab, était significativement associé à une survie globale réduite (HR univarié = 1.85, 95% CI [1.08-3.15], $p = 0.02$), mais cette différence n'était pas statistiquement significative en multivarié.

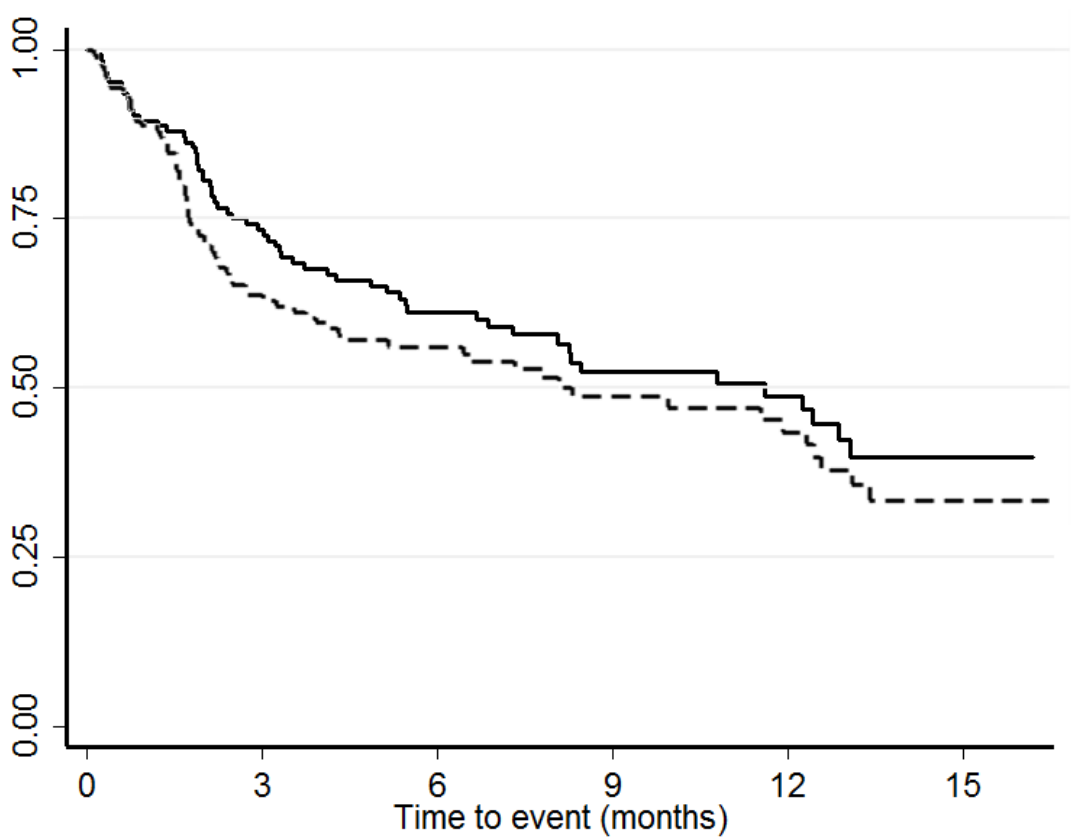


Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier relatives à la SG et la SSP (124 patients)

La courbe pleine représente la survie globale (médiane 11.6 mois) et la courbe en pointillés la survie sans progression (médiane 8.3 mois), des patients traités par nivolumab, pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé.

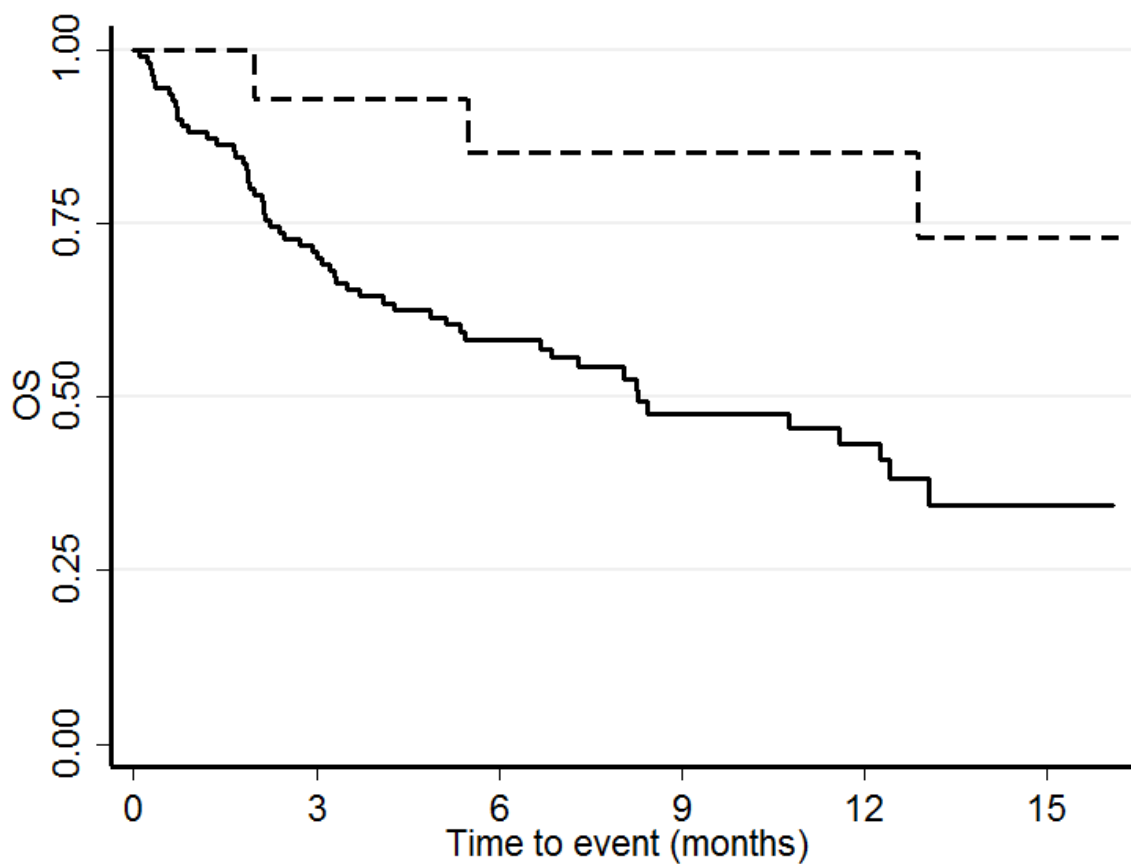


Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier relatives à la SG selon l'éosinophilie à l'initiation du nivolumab (124 patients)

La courbe en pointillés correspond à la survie globale des patients avec une éosinophilie à l'initiation du nivolumab ≥ 0.3 G/l (14 patients, médiane non atteinte) et la courbe pleine à la survie globale des patients avec une éosinophilie à l'initiation du nivolumab < 0.3 G/l (110 patients, médiane 8.3 mois) ($p=0.008$).

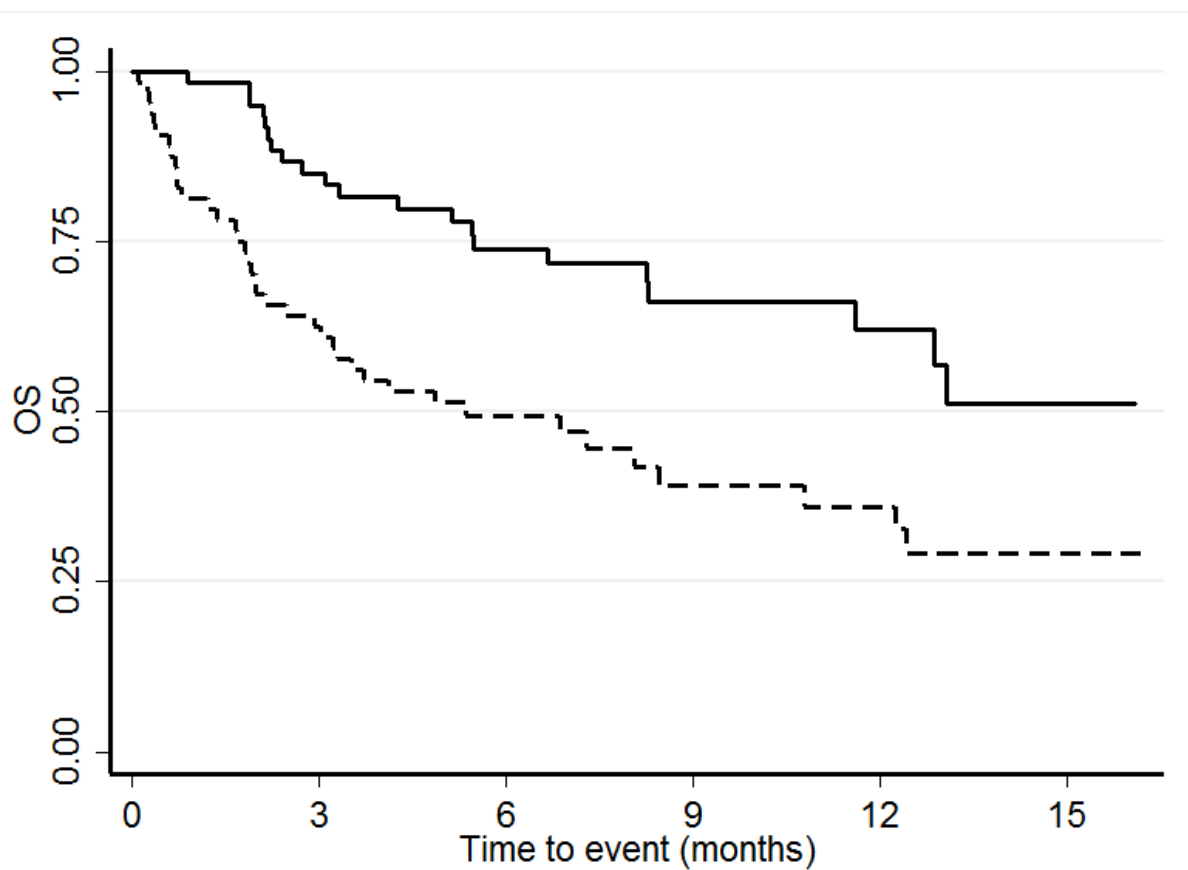


Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier relatives à la SG selon le NLR à l'initiation du nivolumab (124 patients)

La courbe pleine correspond à la survie globale des patients avec un NLR < 3.5 à l'initiation du nivolumab (60 patients, médiane non atteinte) et la courbe en pointillés à la survie globale des patients avec un NLR ≥ 3.5 à l'initiation du nivolumab (64 patients, médiane 5.4 mois) (p=0.007).

Résultats pour la Survie Sans Progression (Tableau 2)

La survie sans progression (SSP) médiane était de 8.3 mois (Figure 1).

- **Paramètres cliniques :**

Une perte de poids de plus de 5% était associée à une moins bonne SSP (HR multivarié = 2.00, IC à 95% [1.18-3.38], p = 0.009).

De même, un mauvais état général à l'initiation du nivolumab (*Performans Status* = 2), était associé à une survie sans progression statistiquement plus courte (HR multivarié = 3.62, IC à 95% [1.09-12.01], p = 0.036)

- **Eosinophiles :**

Les patients qui avaient un taux d'éosinophilie ≥ 0.3 G/l à l'initiation du nivolumab, avaient une meilleure SSP sous nivolumab (figure 4) (HR multivarié=0.17, IC95% [0.05-0.60], p=0.005).

- **Neutrophiles / Lymphocytes :**

Un rapport NLR ≥ 3.5 à l'initiation du nivolumab influençait de manière négative la SSP, avec une médiane de 3.5 mois contre 13.1 mois pour les patients avec un NLR pré thérapeutique < 3.5 (HR multivarié = 1.79, IC à 95% [1.01-3.17], p = 0.047) (Figure 5).

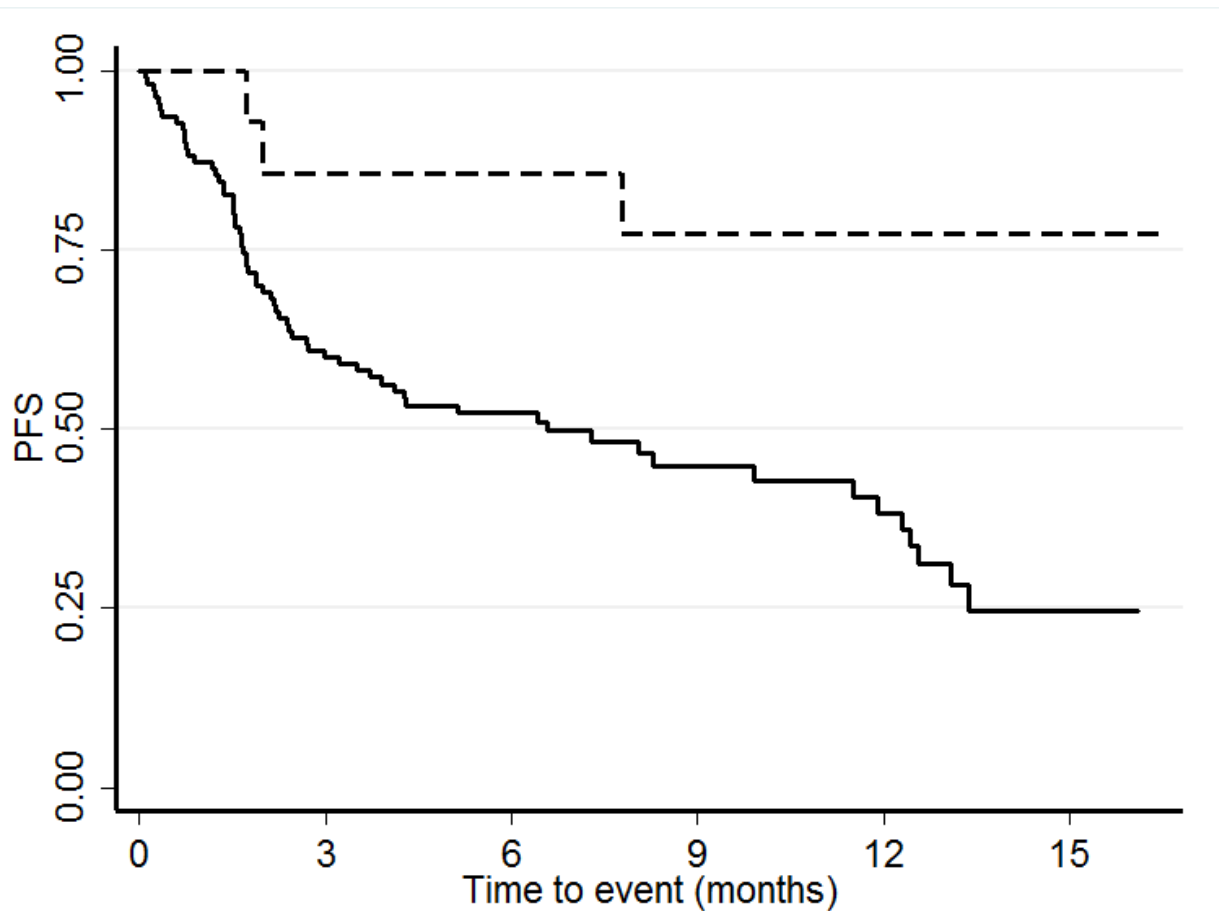


Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier relatives à la SSP selon l'éosinophilie à l'initiation du nivolumab (124 patients)

La courbe en pointillés correspond à la survie sans progression des patients avec une éosinophilie à l'initiation du nivolumab ≥ 0.3 G/l (14 patients, médiane non atteinte) et la courbe pleine à la survie sans progression des patients avec une éosinophilie à l'initiation du nivolumab < 0.3 G/l (110 patients, médiane 6.6 mois) ($p=0.005$).

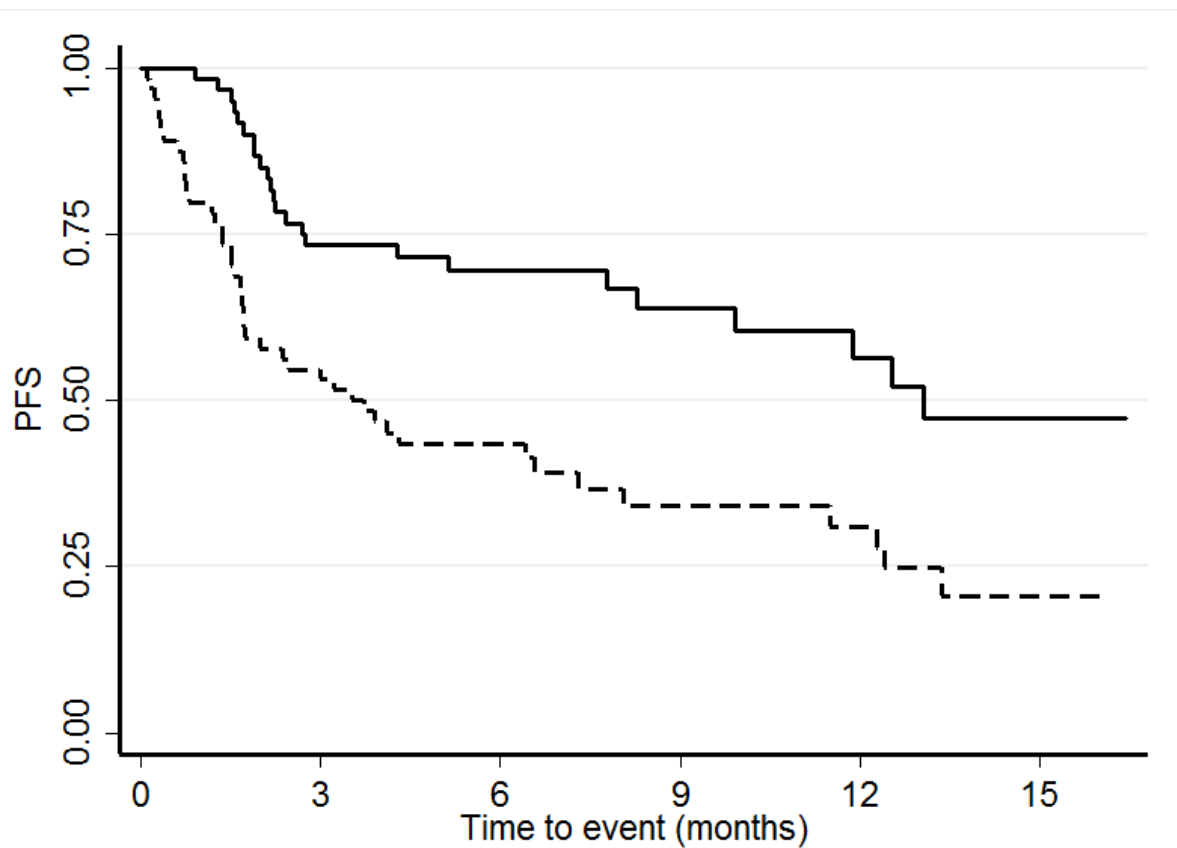


Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier relatives à la SSP selon le NLR à l'initiation du nivolumab (124 patients)

La courbe pleine correspond à la survie sans progression des patients avec un NLR à l'initiation du nivolumab < 3.5 (60 patients, médiane 13.1 mois); et la courbe en pointillés à la survie sans progression des patients avec un NLR ≥ 3.5 à l'initiation du nivolumab (64 patients, médiane 3.5 mois) (p=0.047).

Résultats pour le Taux de réponse au traitement (Tableau 2)

Au total, 100 patients ont bénéficié d'une évaluation thérapeutique après 2 mois de traitement par nivolumab.

Selon les critères iRECIST, après 4 cures de nivolumab, le taux de réponse partielle était de 8%, le taux de réponse stable était de 33% et le taux de patients qui avaient progressé était de 27%.

32 patients étaient considérés en pseudo-progression. Parmi eux, à l'évaluation scannographique rapprochée à 1 mois : 26 patients avaient une maladie stable, 2 présentaient une réponse partielle et 4 patients présentaient une progression de leur maladie. Donc au total, 28 patients avaient une « pseudo-progression vraie » à la première évaluation thérapeutique de traitement par nivolumab.

Aucun des facteurs étudiés n'influençaient la réponse au traitement.

Tableau 2. Analyses univariées et multivariées des OR pour la réponse thérapeutique et des HR pour la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) pour les patients traités par nivolumab pour un CBNPC avancé (124 patients)

Variables	OR Réponse (IC 95%)		HR pour SG (IC 95%)		HR pour SSP (IC 95%)	
	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted
Age (ans), moy ± sd	0.97 [0.93;1.01]	-	0.99 [0.96;1.02]	-	0.99 [0.96;1.02]	-
Age ≥ 65 ans	0.89 [0.40;1.96]	-	0.75 [0.45;1.25]	-	0.87 [0.54;1.41]	-
Hommes	1.23 [0.53;2.86]	-	1.03 [0.59;1.80]	-	1.13 [0.66;1.92]	-
Fumeurs	1.46 [0.47;4.52]	-	1.53 [0.65;3.56]	-	1.56 [0.71;3.41]	-
ECOG performance status, n (%)						
0	-	-	-	-	-	-
1	0.57 [0.16;2.01]	-	3.70 [0.90;15.3]	-	2.10 [0.76;;5.81]	-
2	0.59 [0.09;3.98]	-	12 [2.66;53.8]	6.32 [1.28;31.09]	5.58 [1.79;17.4]	3.62 [1.09;12.01]
Perte de poids > 5%	0.86 [0.37;1.95]	-	1.80 [1.08;3.00]	2.00 [1.18;3.38]	1.70 [1.05;2.74]	2.00 [1.18;3.38]
Histologies						
Adenocarcinomes	-	-	-	-	-	-
C. épidermoïdes	1.50 [0.59;3.83]	-	1.28 [0.72;2.27]	-	1.14 [0.65;1.97]	-
Autres	0.79 [0.11;5.97]	-	2.91 [1.13;7.47]	-	2.16 [0.84;5.48]	-
Mutation KRAS	1.37 [0.50;3.78]	-	0.78 [0.39;1.58]	-	0.83 [0.44;1.57]	-
Nombre d'organes métastatiques						
0	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-
2	0.62 [0.25;1.55]	-	1.10 [0.59;2.05]	-	0.94 [0.52;1.70]	-
≥ 3	1.73 [0.54;5.58]	-	1.89 [0.98;3.65]	-	2.11 [1.16;3.85]	1.35 [0.78;2.33]
Métastases cérébrales	1.02 [0.45;2.34]	-	1.70 [1.02;2.86]	1.89 [1.09;3.29]	1.51 [0.92;2.48]	-
Métastases hépatiques	2.22 [0.66;7.54]	-	1.58 [0.84;2.98]	-	1.61 [0.98;2.65]	-
Métastases osseuses	1.62 [0.62;4.24]	-	1.57 [0.92;2.68]	-	1.73 [1.05;2.85]	2.06 [1.19;3.56]
Chimiothérapie adjuvante	0.59 [0.23;1.49]	-	0.36 [0.15;0.84]	0.43 [0.18;1.04]	0.63 [0.32;1.20]	-
Radio-chimiothérapie	-	-	1.62 [0.80;3.30]	-	1.74 [0.91;3.33]	-
Nombre de ligne(s) de chimiothérapie reçue(s)						
1	0.64 [0.23;1.82]	-	0.69 [0.37;1.30]	-	0.64 [0.35;1.17]	-
2	1.56 [0.42;5.76]	-	0.70 [0.32;1.52]	-	0.91 [0.46;1.84]	-
≥ 3	4.00 [0.40;39.8]	-	1.78 [0.72;4.37]	-	1.81 [0.75;4.37]	-
Corticothérapie en cours	0.52 [0.11;2.45]	-	2.09 [0.90;4.89]	-	2.05 [0.88;4.76]	-
Neutrophiles ≥ 8 G/l	1.30 [0.36;4.78]	-	2.63 [1.39;4.98]	2.37 [1.05 ;5.37]	2.55 [1.39 ;4.69]	1.70 [0.81 ;3.58]
Plaquettes ≥ 400 G/l	1.73 [0.55 ;5.42]	-	2.33 [1.31 ;4.17]	1.40 [0.70 ;2.81]	2.31 [1.32 ;4.05]	1.71 [0.89 ;3.31]
Lymphocytes > 1.5 G/l	0.39 [0.17 ;0.89]	0.54 [0.19 ;1.48]	0.59 [0.34 ;0.99]	0.66 [0.30 ;1.44]	0.54 [0.32 ;0.90]	0.56 [0.28 ;1.14]
Eosinophilie ≥ 0.3 G/l	0.96 [0.31 ;3.01]	-	0.26 [0.08 ;0.85]	0.23 [0.07 ;0.77]	0.22 [0.06 ;0.70]	0.17 [0.05 ;0.60]
Eosinophilie ≥ 0.1 G/l	0.57 [0.24 ;1.32]	-	0.49 [0.29 ;0.82]	-	0.52 [0.32 ;0.84]	-
NLR ≥ 3.5	1.87 [0.83 ;4.19]	-	2.38 [1.40 ;4.06]	2.09 [1.18 ;3.70]	2.40 [1.46 ;3.96]	1.79 [1.01 ;3.17]
PLR ≥ 200	2.66 [1.17 ;6.03]	1.77 [0.19 ;1.48]	1.85 [1.08 ;3.15]	1.26 [0.52 ;2.91]	2.15 [1.28 ;3.58]	1.70 [0.92 ;3.13]

OR : Odds Ratio, HR : Hazard Ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, Moy : moyenne, sd : standard deviation, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, NLR : Neutrophils to Lymphocytes Ratio, PLR : platelets to Lymphocytes Ratio.

Facteurs prédictifs d'un décès précoce sous nivolumab :

33 patients (26.4%) sont décédés dans les trois premiers mois de traitement par nivolumab. Seulement 2 patients avaient bénéficié d'un traitement adjuvant ($p=0.031$).

Parmi ces 33 patients « hyper-progresseurs », 24 patients (72.7%) avaient un rapport NLR ≥ 3.5 à l'initiation du nivolumab ($p = 0.004$).

Le taux médian d'éosinophilie à l'initiation du nivolumab dans cette population, était de 0.07 G/l. Seulement 1 patient (3.03%) avait une éosinophilie à l'initiation du nivolumab ≥ 0.3 G/l, et il y avait 13 patients (39.4%) qui avaient une éosinophilie ≥ 0.1 G/l à l'initiation du nivolumab. Parmi les patients décédés dans les 3 premiers mois de traitement par nivolumab, les chances de survie étaient plus élevées quand l'éosinophilie pré-thérapeutique était ≥ 0.1 G/l (HR = 0.34, IC 95% [0.15-0.77], $p = 0.01$).

Dans cette population, il n'y avait pas de lien statistiquement significatif avec la SG sous nivolumab pour les autres paramètres étudiés.

Facteurs prédictifs d'une longue réponse au nivolumab :

47 patients (37.9%) avaient reçu du nivolumab pendant ≥ 6 mois.

Les patients qui présentaient : une perte de poids $\geq 5\%$, des métastases cérébrales à l'initiation du nivolumab et/ou un rapport NLR pré-thérapeutique ≥ 3.5 avaient statistiquement moins de chance d'être de longs répondeurs au nivolumab ($p=0.011$, $p=0.016$ et $p=0.006$, respectivement).

Les patients qui avaient un taux d'éosinophilie à l'initiation du nivolumab ≥ 0.1 G/l (36 patients) ou ≥ 0.3 G/l (10 patients) avaient plus de chance d'être de « longs répondeurs » au nivolumab (HR = 0.26, IC à 95% [0.08-0.84], $p = 0.025$).

Stades IV au diagnostic :

74 patients avaient été diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 3.

Dans la population stade IV au diagnostic, un taux d'éosinophilie ≥ 0.3 G/l à l'initiation du nivolumab était également associé à une meilleure survie globale sous immunothérapie (avec une SG médiane non atteinte versus une SG médiane à 4.3 mois pour les patients qui avaient un taux d'éosinophilie < 0.3 G/l à l'initiation du nivolumab) ($p=0.015$).

De façon identique à l'étude de la population générale, on retrouvait un rapport NLR ≥ 3.5 associé à une moins bonne survie globale sous nivolumab (Tableau 4)

Tableau 3. Caractéristiques de la population stade IV au diagnostic (74 patients)

Variables	n (%)
Age (ans), moy ± sd	64.4 ± 9.6
Hommes	44 (59.5)
Fumeurs	64 (86.5)
ECOG performance status, n (%)	
0	7 (9.5)
1	55 (74.3)
2	12 (16.2)
Histologies	
Adénocarcinomes	57 (77)
Carcinomes épidermoïdes	14 (18.9)
Autres	3 (4.1)
Mutation KRAS	16 (21.6)
Nombre d'organes métastatiques	
1	18 (24.3)
2	34 (46)
≥ 3	22 (29.7)
Métastases cérébrales	31 (41.9)
Nombre de ligne(s) de chimiothérapie reçue(s)	
1	50 (67.6)
2	14 (18.9)
≥ 3	10 (13.5)
Corticothérapie en cours	7 (9.5)
Neutrophiles (G/l)	5.214 ± 4.059
Plaquettes (G/l)	294.758 ± 114.484
Lymphocytes (G/l)	1.534 ± 0.753
Eosinophilie (G/l)	0.20 ± 0.38
NLR	4.20 ± 3.58
PLR	226.854 ± 121.259

Moy : moyenne, **sd** : standard deviation, **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group, **NLR** : Neutrophils to Lymphocytes Ratio, **PLR** : platelets to Lymphocytes Ratio.

Tableau 4. Analyses univariées et multivariées des HR pour la survie globale (SG) des patients traités par nivolumab pour un CBNPC d'emblée stade IV au diagnostic (74 patients).

Variables	HR pour SG (IC 95%)	
	Unadjusted	Adjusted
Age ≥ 65 ans	1.0 [0.98;1.04], p=0.635	-
Hommes	0.87 [0.45;1.65], p=0.66	-
Fumeurs	1.18 [0.46;3.03], p=0.73	-
ECOG performance status, n (%)		
	0	-
	1	4.44 [0.60 ;32.74], p=0.144
	2	24.21 [2.99 ;195.80], p=0.003
Perte de poids > 5%	1.05 [0.99;1.11], p=0.133	1.35 [0.60 ;3.02], p=0.464
Histologies		
	Adenocarcinomes	-
	Carcinomes épi.	1.12 [0.49;2.56], p=0.26
	Autres	1.59 [0.38;6.70], p=0.53
Nombre d'organes métastatiques		
	1	-
	2	1.26 [0.581;2.72], p=0.562
	≥ 3	2.19 [0.89;5.41], p=0.088
Métastases cérébrales	1.82 [0.95 ;3.47], p=0.069	
Neutrophiles ≥ 8 G/l	1.08 [1.02 ;1.14], p=0.004	2.03 [0.99 ;4.15], p=0.052
Plaquettes ≥ 400 G/l	1.00 [0.99 ;1.01], p=0.162	-
Lymphocytes > 1.5 G/l	0.72 [0.45 ;1.14], p=0.161	-
Eosinophilie ≥ 0.3 G/l	0.29 [0.11 ;0.82], p=0.019	0.20 [0.55 ;0.73], p=0.015
Eosinophilie ≥ 0.1 G/l	0.51 [0.27 ;0.98], p=0.042	
NLR ≥ 3.5	2.02 [1.06 ;3.83], p=0.032	2.22 [1.09 ;4.55], p=0.029
PLR ≥ 200	1.00 [0.99 ;1.00], p=0.092	-

OR : Odds Ratio, **HR** : Hazard Ratio, **IC 95%** : intervalle de confiance à 95%, **SG** : survie globale, **SSP** : survie sans progression, **Moy** : moyenne, **sd** : standard deviation, **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group, **NLR** : Neutrophils to Lymphocytes Ratio, **PLR** : platelets to Lymphocytes Ratio.

DISCUSSION

Nous rapportons une survie médiane de 11.6 mois, de la première injection de nivolumab au décès toute cause, ce qui est conforme aux résultats de la littérature, qui rapporte une survie globale médiane de 9.9 mois (12).

Pour les patients traités pour un CBNPC métastatique, un rapport NLR avant l'initiation du nivolumab était associé à des moins bonnes survies sous immunothérapie. A l'inverse, nos résultats ont montré qu'un taux élevé d'éosinophiles sanguins en pré-thérapeutique améliorait la survie sous traitement.

Nous retrouvons dans nos résultats, les facteurs de mauvais pronostic associés à une survie globale réduite, tels qu'un mauvais état général (avec un PS ≥ 2 et la perte de poids $\geq 5\%$), qui sont des facteurs de mauvais pronostic validés, souvent associés à une espérance de vie réduite et à une majoration de la toxicité des traitements.

A l'inverse, les facteurs de bon pronostic, telle qu'une maladie localisée au thorax au diagnostic, était associée à une meilleure survie globale, ce qui était le cas des patients qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante.

Le nombre d'organes métastatiques n'était pas associé à une moins bonne survie, ni la présence de métastases hépatiques et/ou osseuses à l'initiation du nivolumab. Par contre, les métastases cérébrales, souvent exclues des études sur le nivolumab, étaient associées à une moins bonne survie globale (HR=1.70, IC à 95% [1.02-2.86], $p < 0.05$). A noter que pour notre étude, nous avons inclus les patients qui avaient des métastases cérébrales asymptomatiques et non traitées (10 patients), ce qui n'était pas le cas dans les études CheckMate (CheckMate-017 et CheckMate-057), où seuls les patients avec des métastases cérébrales traitées étaient éligibles, il fallait également que leur état neurologique soit revenu à l'état initial et qu'ils ne reçoivent plus de corticoïdes ou qu'ils soient en phase de stabilisation ou de décroissance (avec une corticothérapie $< 10\text{mg}$ par jour de prednisone ou équivalent), ce qui peut expliquer que la présence de métastases cérébrales à l'initiation du nivolumab dans notre cohorte soit associée à une moins bonne survie globale sous immunothérapie (3,4).

La corticothérapie peut être un facteur de confusion et sa gestion pendant l'immunothérapie n'est pas standardisée. Dans notre étude, les corticoïdes ont été initiés avant le nivolumab et ont été poursuivis pendant le traitement, ils n'étaient pas associés à la survie globale sous nivolumab (HR = 2.09, IC à 95% [0.90-4.89], p = 0,11). Des corticostéroïdes concomitants ont été autorisés pour 9 patients (7,2%) et 7 patients (5.6%) recevaient une corticothérapie à une dose > 10 mg / jour de prednisone ou équivalent, qui correspond à la dose limite recommandée sous nivolumab (13). Nous n'avons pas pris en compte les patients qui avaient reçu une courte durée de corticostéroïdes inclus dans un schéma de chimiothérapie antérieur, mais une étude réalisée chez des patients atteints de cancer du poumon a démontré qu'un NLR > 5 en pré thérapeutique était un facteur prédictif d'une survie plus faible, indépendamment d'une corticothérapie courte reçue en prémédication d'une chimiothérapie (14). Par ailleurs, en excluant les 9 patients qui avaient une corticothérapie à l'initiation du nivolumab, nous retrouvons les mêmes résultats statistiques.

Les réponses les plus robustes aux traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont été mises en évidence dans le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules. La particularité de ces deux cancers est qu'ils sont caractérisés par la présence d'une importante charge mutationnelle (15). Le cancer du poumon cause une accumulation de mutations somatiques dont résulte l'expression de néoantigènes (16). Ces néoantigènes vont être reconnus par la réponse immune anti-tumorale lymphocyte T-dépendante, en activant notamment les lymphocytes T CD8+. Récemment, une étude a évalué la corrélation entre la charge mutationnelle (qui était mesurée à partir de la technique *Hybrid Capture-based next generation sequencing*) et la réponse aux anti-PD-1 et anti-PD-L1 pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (17), cette étude a démontré que les patients qui avaient une importante charge mutationnelle, répondaient mieux à l'immunothérapie (p=0.0001) (18).

Pour rappel, le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 (IgG4) qui potentialise les réponses des lymphocytes T, dans la réponse immune anti-tumorale. Le nivolumab se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1), un

régulateur négatif de l'activité des cellules T, et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, impliqués dans l'inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de lymphokines (Figure 6). Cette interaction active le système immunitaire de l'hôte et le blocage de PD-1 inverse partiellement l'épuisement ces cellules T dans le micro-environnement tumoral (19).

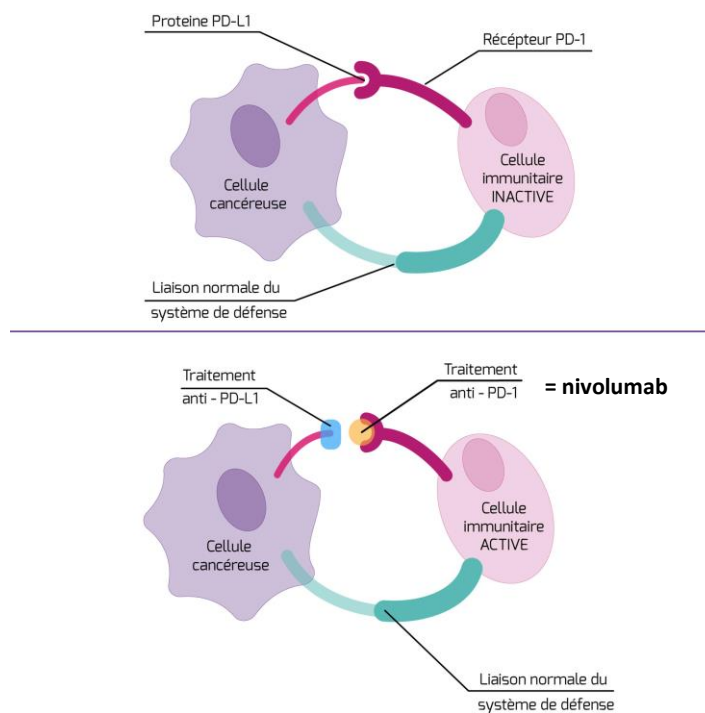


Figure 6
Schéma d'action du nivolumab

(www.e-cancer.fr. Institut National du Cancer)

L'immunothérapie induit des réponses thérapeutiques durables pour une partie seulement des patients. Dans le cancer du poumon non à petites cellules, le taux de réponse aux anti-PD-1/PD-L1 est d'environ 25% (3,20), d'où l'importance de mieux comprendre les mécanismes de résistance à l'immunothérapie et de rechercher des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.

Le cancer du poumon, comme dans de nombreux cancers humains, est caractérisé par l'afflux de cellules immunitaires suppressives des lymphocytes T, telles que :

- les lymphocytes Treg (lymphocytes T régulateurs, qui sont une sous population de lymphocytes T CD4+ ayant la propriété d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs),
- les cellules myéloïdes suppressives (en anglais *Myeloid-Derived Suppressor Cells*, qui sont des cellules immunitaires d'origine myéloïde, comme les monocytes, dont les propriétés sont immunosuppressives)
- et les polynucléaires neutrophiles.

Il est donc logique que la quantité et / ou le phénotype de ces cellules contiennent, avec leur capacité immunitaire, également une valeur prédictive de réponse à l'immunothérapie anti-tumorale.

Dans notre étude, un taux élevé de PNN (> 8 G/l) à l'initiation du nivolumab était associé à une moins bonne survie globale sous nivolumab (HR multivarié = 2.37 [1.05 - 5.37], $p < 0.05$). Dans ce cas, le taux de polynucléaires neutrophiles reflétait l'échappement tumoral à l'attaque immunologique. En effet, il a été démontré qu'une inflammation chronique peut favoriser le développement de cancers et/ou la progression de tumeurs établies. La cellule tumorale se servant ainsi pour sa propre croissance de certaines cellules du système immunitaire et des molécules qu'elles produisent. Les macrophages et les neutrophiles jouent un rôle important dans cette inflammation chronique en sécrétant des facteurs de croissance de la tumeur [*Epidermal Growth Factor* (EGF), facteurs pro-angiogéniques (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), enzymes qui dégradent la matrice (*Matrix Metalloproteinase 9* (MMP-9)), héparanase] qui favorisent

également l'invasion tumorale. Ils produisent aussi des radicaux libres de l'oxygène qui sont génotoxiques, des cytokines et des chimiokines qui amplifient l'inflammation (21).

Il existe donc des effets bénéfiques mais aussi potentiellement délétères du système immunitaire dans le contrôle de la progression tumorale.

Le NLR est un rapport intéressant, mixte, qui évalue le nombre de polynucléaires neutrophiles (reflet du syndrome inflammatoire chronique, délétère), et le nombre de lymphocytes, qui est un acteur clé de la réponse immunitaire induite par le nivolumab (bénéfique). Une diminution du rapport NLR est secondaire à une diminution du taux de polynucléaires neutrophiles (isolée ou plus importante que la variation des lymphocytes), ou à une augmentation du taux de lymphocytes (isolée ou plus importante que la variation du taux de PNN), ou les deux (diminution des PNN et augmentation des lymphocytes).

Un certain nombre d'études a démontré qu'un faible taux de NLR était associé à une survie plus longue chez les patients atteints de mélanome, traités avec une immunothérapie (22,23). Récemment, une étude menée auprès de 58 patients atteints de mélanome métastatique traité avec l'ipilimumab en monothérapie (un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre la protéine CTLA-4, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) a montré que le NLR en tant que variable continue et un $\text{NLR} \geq 4$ étaient significativement associés à une moins bonne survie globale (HR = 2.2, IC 95%: 1.01-4.78 , $p = 0.047$) et qu'un faible NLR était associé à une meilleure survie globale (10).

Le seuil du NLR a été étudié dans le mélanome métastatique traité par immunothérapie et il a été démontré qu'un $\text{NLR} < 4$ était associé à une meilleure survie. Ce seuil (à 4) du NLR n'a pas été validé dans le cancer du poumon, c'est la raison pour laquelle, après une analyse de sensibilité, nous avons décidé de prendre un seuil significatif à 3.5, qui nous semblait cliniquement pertinent.

Dans notre étude, les patients avec un $\text{NLR} \geq 3.5$ avant la première injection de nivolumab avaient une survie globale réduite (HR = 2.09, IC 95% [1.18-3.70], $p = 0.011$) et une moins bonne SSP (HR = 1.79, IC 95% [1.01-3.17], $p = 0,047$). De plus, les patients « progressseurs rapides », décédés au cours des 3 premiers mois de traitement avec nivolumab, étaient plus nombreux à avoir un taux de $\text{NLR} \geq 3,5$ ($p = 0,004$). A l'inverse, les

patients présentant un NLR < 3.5 avaient plus de chance d'être de « longs répondeurs au nivolumab » (p=0.006).

Une étude récente, étudiant une cohorte de patients atteints d'un CBNPC, traités avec du nivolumab, a révélé qu'un NLR ≥ 5 en pré-thérapeutique était indépendamment associé à une SG inférieure et une PFS inférieure (HR = 2.07, IC 95% [1.3-3.3], p = 0.002 et HR = 1.43, IC à 95% [1.02-2.0], p = 0.04 respectivement) (24), mais les auteurs concluent qu'il n'est pas possible de valider le NLR comme un biomarqueur prédictif ou un facteur pronostique.

Dans notre étude, la survie globale était également significativement plus faible lorsque le NLR au moment du diagnostic était supérieur à 3,5 (HR = 1.93, IC 95% [1.16-3.21], p = 0.011).

Ce résultat nous fait penser que le NLR ≥ 3.5 est un facteur de mauvais pronostic, associé à une survie plus courte, quelque soit le moment où la valeur a été recueillie (au diagnostic, à la première ligne de chimiothérapie, à l'initiation du nivolumab, après 4 cures de nivolumab).

De façon inattendue, nous avons mis en évidence qu'un nombre élevé d'éosinophiles en pré thérapeutique augmentait la survie globale chez les patients atteints de CBNPC métastatique traités avec du nivolumab. A notre connaissance, il s'agit de la première étude à démontrer qu'un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 0.3 G/l en pré thérapeutique, est associé à une SG et une SSP plus longues pour les patients traités par nivolumab pour un CBNPC avancé (HR=0.23, IC95% [0.07- 0.77], p=0,008 et HR=0.17, IC95% [0.05-0.60], p=0.005, respectivement).

À l'inverse du rapport NLR, le taux d'éosinophiles au diagnostic n'avait aucune influence sur la survie, suggérant que l'éosinophilie aurait plutôt une valeur prédictive de réponse au nivolumab.

Ces résultats nous permettent de proposer que la détermination du nombre d'éosinophiles sanguins avant de commencer le nivolumab pourrait servir de biomarqueur simple et peu coûteux au traitement par anti-PD-1. Nos résultats sont cohérents avec une étude publiée récemment, qui a analysé les patients atteints de mélanome non résectable

au stade III ou IV traités par ipilimumab, et qui a montré qu'une augmentation précoce du nombre de lymphocytes $> 1000 / \text{mm}^3$ était associée à une meilleure survie globale (avec une survie médiane de 11.1 mois contre 4.8 mois pour les patients qui avaient un taux de lymphocytes $< 1000 / \text{mm}^3$, $p < 0.0001$), cette étude montre également qu'un taux d'éosinophiles $> 100 / \text{mm}^3$ est associé à une meilleure survie globale (SG médiane de 11.3 mois contre 6.8 mois, $p = 0.012$ pour les patients avec un taux d'éosinophiles $< 100 / \text{mm}^3$) (25). Cette étude conclut que les taux de lymphocytes et d'éosinophiles semblent être des biomarqueurs précoces de l'efficacité de l'ipilimumab, ce qui est concordant avec les résultats de notre étude.

Cependant, à l'heure actuelle, ces résultats encourageants restent difficiles à mettre en œuvre. En effet, se pose le problème de la définition d'un seuil juste. De plus, comme pour le rapport NLR, les seuils mentionnés dans la littérature ne sont pas toujours les mêmes.

La limite supérieure de la norme pour les éosinophiles sanguins est de 0.3 à 0.6 G/l selon les laboratoires (26). Au-delà de cette référence, on parle d'hyperéosinophilie sanguine.

On peut distinguer l'éosinophilie en :

- Eosinophilie « réactionnelle », liée à une réponse immunitaire de type Th2 (allergique), ou dirigée contre les antigènes parasitaires.
- Eosinophilie « non allergique », secondaire aux affections comportant un aspect dysimmunitaire.

Le taux d'éosinophilie sanguine est donc aspécifique.

En condition physiologique, la majorité des éosinophiles se trouvent en siège tissulaire, aux interfaces muqueuses avec l'environnement, notamment au niveau pulmonaire (27). A noter qu'il existe un rythme circadien inverse de celui du cortisol, ce dernier abaissant le taux d'éosinophiles.

Dans notre population, le taux médian d'éosinophilie était de 0.12 G/l. Nous avons décidé d'utiliser un seuil d'éosinophilie à 0.3 G/l car cela nous semblait cliniquement

pertinent. Parmi les décès précoces (survenant dans les 3 premiers mois de traitement par nivolumab), seulement 1 patient avait un taux d'éosinophilie ≥ 0.3 G/l et le taux médian d'éosinophilie avant l'initiation du nivolumab dans cette population était plus faible (à 0.07 G/l), c'est la raison pour laquelle nous avons utilisé un seuil inférieur pour cette population à 0.1 G/l, qui est par ailleurs le seuil utilisé dans plusieurs études menées sur le mélanome métastatique, où les auteurs ont sélectionné une valeur seuil d'éosinophilie à 0.1 G/l (25). Nous avons observé, pour ces patients décédés dans les 3 premiers mois de traitement, une différence statistiquement significative avec une survie globale plus courte pour les patients qui avaient un seuil d'éosinophilie < 0.1 G/l à l'initiation du nivolumab ($p = 0,01$).

De plus, nous avons pu constater, que les patients sous nivolumab, qui avaient présenté tout au long du traitement au moins une fois un taux d'éosinophile ≥ 0.3 G/l avaient une meilleure survie globale, avec une médiane non atteinte, versus une médiane de survie globale à 8 mois pour les patients qui avaient un taux d'éosinophile < 0.3 G/l tout au long du traitement par nivolumab ($p=0.003$).

L'éosinophilie semblerait donc être un biomarqueur de réponse au nivolumab chez les patients atteint d'un CBNPC à un stade avancé, mais le rôle des éosinophiles dans cette situation reste à définir.

La réponse des cellules cancéreuses à l'immunothérapie est déterminée par ses propriétés intrinsèques d'une part, et par des interactions spécifiques avec son microenvironnement d'autre part. Récemment, une étude a montré que, chez des souris avec des tumeurs mélaniques MO4, l'absence d'éosinophile altérait significativement l'expression de divers gènes pro-inflammatoires dans le micro-environnement de la tumeur : l'épuisement des éosinophiles réduisait l'expression des gènes des chimiokines CCL5, CXCL9 et CXCL10 (qui sont des cytokines chimiotactiques pour les lymphocytes T). A l'inverse, en présence d'éosinophiles dans les tumeurs appauvries en lymphocytes Treg, les chimiokines étaient produites en grandes quantités. Ces résultats ont conduit les auteurs à suggérer que les éosinophiles associés aux tumeurs favorisaient la chimioattraction des lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T CD8+ activés. À l'appui de ce modèle, les études cinétiques montraient que l'infiltration des éosinophiles dans la tumeur précédait l'infiltration des lymphocytes T (en particulier des lymphocytes effecteurs CD8+). De plus, le transfert

conjoint de lymphocytes T CD8+ spécifiques de tumeur avec des éosinophiles activés, entraînait une plus grande inhibition de la croissance tumorale et une augmentation de la survie de la souris par rapport au transfert de lymphocytes T seuls. Ainsi, les auteurs concluent que les éosinophiles, qui sont probablement attirés par les chimiokines libérées lors du processus de nécrose tumorale, jouent un rôle important dans le soutien de l'infiltration tumorale des lymphocytes T cytotoxiques (Figure 7).

Dans cette étude, l'action des éosinophiles n'était pas limitée au recrutement des lymphocytes. En effet, il a été démontré que les éosinophiles activés pouvaient induire des effets sur le microenvironnement tumoral, tels que la polarisation des macrophages et la normalisation de la vascularisation tumorale, qui favorisent le rejet de la tumeur (28).

Une autre étude récente, menée chez des souris atteintes de mélanome, a démontré que le rôle anti-tumoral des éosinophiles était activé par l'Interleukine (IL)-33 (cytokine « alarme » libérée rapidement lors d'un stress cellulaire), qui est un membre de la famille de l'IL-1. Dans cette étude, l'injection d'IL-33 dans des souris atteintes de mélanome entraînait un ralentissement de la croissance tumorale. Cet effet était associé à une augmentation des lymphocytes T CD8+ et des éosinophiles, ainsi que d'une baisse des cellules myéloïdes suppressives et d'une expression des cytokines des voies Th1/Th2 avec activation locale et systémique des cellules T CD8+ et les cellules NK. Les auteurs ont démontré que la déplétion des éosinophiles in vivo (après traitement par anticorps anti-Siglec F) abolissait la capacité de l'IL-33 à ralentir la croissance tumorale et la formation de métastases (29).

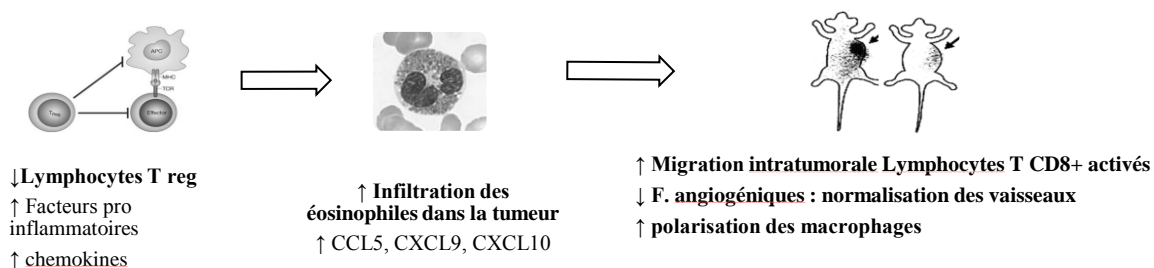


Figure 7
Rôle des éosinophiles dans l'immunité anti-tumorale

Les connaissances des mécanismes d'action de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer ne cessent de s'améliorer et il a été démontré que la réponse clinique à l'immunothérapie ne consiste pas seulement à l'efficacité de la levée d'inhibition des lymphocytes T effecteurs, mais la réponse clinique à l'immunothérapie est également secondaire à d'autres actions de la réponse immunitaire, telles que : l'augmentation du taux de lymphocytes T, l'augmentation des éosinophiles, le recrutement et l'activation des cellules T effectrices, la diminution des lymphocytes T régulateurs et des MDSCs (30).

Sur la base de ces résultats, nous pensons que les éosinophiles contribuent au succès thérapeutique du nivolumab pour les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé, via l'IL-33, en recrutant les lymphocytes effecteurs, et donc en augmentant la réaction immunitaire anti-tumorale médiée par les lymphocytes T. Ainsi, le taux d'éosinophiles à l'initiation du nivolumab semble être prédictif de réponse au nivolumab.

Carretero et al. a également démontré que l'augmentation de l'infiltration de la tumeur par les éosinophiles pouvait être associée à une diminution des éosinophiles dans le sang (28). Ce qui pourrait expliquer que dans notre étude, le taux d'éosinophiles sanguins en cours de traitement par nivolumab (après 2 mois de traitement) n'était pas statistiquement significatif sur la survie sous immunothérapie, quel que soit le seuil utilisé. En effet, en cours de traitement, le taux d'éosinophiles sanguins n'est pas le reflet de l'infiltration des éosinophiles dans la tumeur et donc une éosinophilie sanguine faible pourrait bien être associée à une importante infiltration des éosinophiles dans la tumeur, et donc une bonne réponse au nivolumab.

Certaines études ont étudié le pourcentage d'éosinophiles de la formule leucocytaire (11,31). Il s'agit d'études réalisées chez des patients traités pour un mélanome avancé. Un taux d'éosinophile < 1.5%, des LDH élevés et une CRP augmentée étaient associés à une moins bonne survie globale et une moins bonne survie sans progression dans le mélanome métastatique traité par pembrolizumab (11) et dans le mélanome uvéal métastatique traité par anti-PD-1 en monothérapie ou par anti-PD-1 associé à un anti-CTLA-4

(ipilimumab). Ce seuil d'éosinophiles < 1.5 % n'a pas été démontré dans le cancer du poumon, mais uniquement dans le mélanome (11,32), c'est la raison pour laquelle nous avons décidé pour notre étude d'analyser uniquement la valeur absolue d'éosinophiles. Par ailleurs, nous n'avons pas relevé le taux de LDH (dont l'élévation est un facteur de mauvais pronostic) ni la CRP (dont l'augmentation reflète une inflammation systémique, de mauvais pronostic).

Un taux élevé de la CRP a été identifié comme un marqueur de mauvais pronostic sur la survie globale et la survie sans métastase dans plusieurs études observationnelles (33,34). Dans notre service, les patients n'avaient pas de dosage de la CRP de façon systématique, ni de dosage de LDH, avant chaque cure de nivolumab. De plus, les patients qui avaient un dosage de la CRP en pré thérapeutique de façon systématique étaient des patients qui présentaient des signes inflammatoires et/ou infectieux, et pour lesquelles un suivi biologique (de la CRP) était préconisé, ce qui représentait un biais. C'est la raison pour laquelle nous avons pris comme marqueur biologique de l'inflammation systémique le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) et le rapport NLR, pour que nos résultats soient reproductibles, puisque tous nos patients sans exclusion avaient une NFS en pré-thérapeutique.

Selon nos résultats, chez les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé par nivolumab, un taux sanguin d'éosinophiles $\geq 0.3G/l$ en pré-thérapeutique, pourrait aider à identifier de façon précoce les patients les plus sensibles à l'immunothérapie.

Dans 5 à 8% des cas en début de traitement par immunothérapie (35), il existe une pseudo-progression radiologique, secondaire à un afflux de cellules inflammatoires, dont l'infiltration par les lymphocytes T dans la tumeur. Actuellement, en l'absence de progression clinique, il est recommandé de confirmer la progression sur un bilan réalisé au moins 1 mois plus tard. Dans cette situation, le taux d'éosinophiles à l'initiation du nivolumab, comme biomarqueur de réponse au nivolumab, pourrait être utilisé comme argument complémentaire au diagnostic de progression ou pseudo-progression et

permettre un changement de traitement plus précoce pour les patients ne bénéficiant pas du nivolumab.

À l'heure actuelle, ces résultats sont particulièrement intéressants car il n'y a pas de test médical ni de biomarqueur prédictif de réponse au nivolumab dans le cancer du poumon. De nombreuses études se sont intéressées à l'expression de PD-L1.

Il existe une corrélation entre l'expression de PD-L1 et l'infiltration des cellules T CD8+, l'expression de PD-L1 associée à la tumeur a donc été étudiée comme biomarqueur aux traitements anti-PD-1 : selon l'étude CheckMate 057, l'expression PD-L1 > 5% est prédictive pour le CBNPC non épidermoïde, mais sans seuil significatif (3). Ce résultat n'a pas été trouvé pour le CBNPC de type épidermoïde (4) (tableau 5 en annexe).

Dans l'étude randomisée OAK, de phase III, publiée en janvier 2017, qui comparait l'atezolizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1) versus docétaxel, chez les patients atteints d'un CBNPC précédemment traité, le bras atezolizumab avait une meilleure survie globale, indépendamment de l'expression de PD-L1 (36). Par conséquent, d'autres recherches sont nécessaires pour valider l'expression de PD-L1 en tant que biomarqueur prédictif de réponse au traitement anti-PD1.

Par ailleurs, l'expression de PD-L1 présente plusieurs problématiques générales (Tableau 6 et Figure 8 en annexe) :

- Une standardisation des techniques immuno-histochimiques est exigée.
- Il est nécessaire que le taux de PD-L1 ait une valeur pronostique limitée.
- L'expression de PD-L1 serait plutôt un biomarqueur « continu », sans mise en évidence d'une valeur seuil, au-delà de laquelle les patients seraient sélectionnés pour bénéficier de l'immunothérapie.
- Il existe une hétérogénéité spatiale de la réponse immunitaire anti-tumorale.

Il serait intéressant d'étudier la concordance entre l'expression de PD-L1 et le taux d'éosinophiles en pré-thérapeutique. L'objectif serait de renforcer la prédictivité de ces deux hypothétiques biomarqueurs en les associant, et créer ainsi un score prédictif de réponse à

l'immunothérapie, qui associerait, par exemple, l'éosinophilie pré thérapeutique, le taux d'expression de PD-L1 et les facteurs pronostiques connus (tel que le NLR par exemple).

L'éosinophilie sanguine peut moduler sous les effets de certains médicaments, tels que les corticoïdes (qui diminuent les éosinophiles sanguins) ou la radiothérapie (qui augmente les éosinophiles sanguins). Dans notre étude, une corticothérapie à l'initiation du nivolumab n'influçait pas la survie sous traitement (9 patients), et un traitement par radiochimiothérapie séquentielle ou concomitante n'était pas statistiquement significatif, mais nous n'avons pas analysé les patients qui avaient reçu de la radiothérapie palliative (cérébrale, antalgique ou décompressive) et il serait intéressant d'évaluer chez les patients traités par immunothérapie, la variation des éosinophiles sanguins et leur réponse. De même, il serait intéressant d'analyser le comportement des éosinophiles chez les patients allergiques et / ou présentant une maladie dysimmunitaire et leur réponse au nivolumab.

L'éosinophilie sanguine, pourrait être un biomarqueur simple et peu coûteux au nivolumab. Bien qu'il existe un certain nombre de limites à notre étude, avec en particulier une grande difficulté à contrôler de manière exhaustive tous les facteurs de confusion, notre étude présente un point fort capital : il s'agit d'une série consécutive de patients traités dans des conditions de «vie réelle», sans critères d'exclusion. Une étude prospective, à large échelle est nécessaire pour valider ces résultats.

CONCLUSION

Dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules à un stade avancé, le nivolumab est devenu un des standards de traitement au-delà de la première ligne thérapeutique. Dans notre étude, qui comportait 124 patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé, et prétraités par une première ligne comprenant un sel de platine, le taux d'éosinophiles sanguins ≥ 0.3 G/l à l'initiation du nivolumab, était associé à une meilleure survie globale et une meilleure survie sans progression sous immunothérapie. Par contre, la quantité d'éosinophiles sanguins au diagnostic de la maladie, ou sous traitement, n'influçait pas la survie globale, contribuant à une valeur plutôt prédictive des éosinophiles avant immunothérapie. A l'inverse, un rapport des neutrophiles sur lymphocytes (NLR) ≥ 3.5 était statistiquement associé à une survie plus courte, que ce soit à l'initiation du nivolumab, en cours de traitement ou au diagnostic de la maladie, rendant la valeur de ce dernier plutôt pronostique.

Récemment, il a été démontré que les éosinophiles contribuent au recrutement intra-tumoral des lymphocytes T CD8+ activés, ces derniers jouant un rôle clé dans la réponse au nivolumab (anti-PD-1). Nous avons démontré que les patients qui décédaient rapidement sous nivolumab (dans les 3 premiers mois) étaient statistiquement plus nombreux à avoir un taux d'éosinophiles sanguins < 0.3 G/l et à l'inverse, les patients qui présentaient une éosinophilie pré thérapeutique ≥ 0.3 G/l avaient plus de chance de répondre longtemps au nivolumab. Ainsi, pour les patients traités pour un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, l'éosinophilie sanguine pré thérapeutique semble donc être un facteur prédictif simple et peu coûteux de bonne réponse au nivolumab.

Il serait intéressant d'étudier le rapport entre le taux d'éosinophiles sanguins en pré thérapeutique et l'expression en immuno-histochimie de PD-L1 sur les biopsies tumorales. En association, ou avec l'aide de nouveaux scores prédictifs, cela pourrait conduire à une identification précoce des patients susceptibles de répondre aux anti-PD-1 et à éviter les effets secondaires indésirables chez les patients qui ne répondraient pas à l'immunothérapie.

Ces résultats sont encourageants, mais d'autres études prospectives et à large échelle restent nécessaires pour valider l'éosinophilie comme biomarqueur à l'immunothérapie. De plus, l'utilisation d'immunothérapie en combinaison est une tendance qui émerge dans le traitement anti-cancéreux. Si nos résultats se confirment, on pourrait utiliser les éosinophiles pour renforcer l'action des anti-PD-1, en utilisant par exemple une association avec un traitement qui stimulerait l'augmentation et l'infiltration des éosinophiles, comme par exemple l'IL-33, les mécanismes allergiques ou la radiothérapie par exemple.

Le Doyen Faculté Médecine
Professeur CLAVELCU Pierre



Le Directeur du jury,
Professeur BAY Jacques-Olivier

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7- 30.
2. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med.* 25 sept 2008;359(13):1367- 80.
3. 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.* 22 oct 2015;373(17):1627- 39.
4. 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.* 9 juill 2015;373(2):123- 35.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823- 33.
6. Sánchez de Cos Escuín J. New Immunotherapy and Lung Cancer. *Arch Bronconeumol.* 17 août 2017;
7. Bansal P, Osman D, Gan GN, Simon GR, Bumber Y. Recent Advances in Immunotherapy in Metastatic NSCLC. *Front Oncol.* 2016;6:239.
8. Jørgensen JT. Companion diagnostic assays for PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in NSCLC. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(2):131- 3.
9. Soria J-C, Marabelle A, Brahmer JR, Gettinger S. Immune checkpoint modulation for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 mai 2015;21(10):2256- 62.
10. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G, Christiann F, Maillard H, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol.* janv 2016;174(1):146- 51.
11. Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 16 mai 2016;

12. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2015;33(18):2004- 12.
13. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_fr.pdf
14. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. nov 2012;14(11):864- 9.
15. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 22 août 2013;500(7463):415- 21.
16. Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest*. sept 2015;125(9):3413- 21.
17. Campesato LF, Barroso-Sousa R, Jimenez L, Correa BR, Sabbaga J, Hoff PM, et al. Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice. *Oncotarget*. 27 oct 2015;6(33):34221- 7.
18. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 23 août 2017;
19. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. janv 2015;27(1):39- 46.
20. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018- 28.
21. <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.6.immunosurveillance-anti-tumorale.pdf>
22. Di Giacomo AM, Calabrò L, Danielli R, Fonsatti E, Bertocci E, Pesce I, et al. Long-term survival and immunological parameters in metastatic melanoma patients who responded to ipilimumab 10 mg/kg within an expanded access programme. *Cancer Immunol Immunother CII*. juin 2013;62(6):1021- 8.

23. Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, Asukai Y, Kotapati S, Penrod JR. Ipilimumab in 2nd line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ.* 2013;16(2):202- 12.
24. 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 Amst Neth.* avr 2017;106:1- 7.
25. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juin 2013;24(6):1697- 703.
26. Netgen. Eosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 20 août 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-382/Eosinophilie-sanguine-quel-bilan-quel-cheminement-diagnostique>
27. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol.* avr 2003;121(2):203- 23.
28. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. *Nat Immunol.* juin 2015;16(6):609- 17.
29. Lucarini V, Ziccheddu G, Macchia I, La Sorsa V, Peschiaroli F, Buccione C, et al. IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils. *Oncoimmunology.* 2017;6(6):e1317420.
30. de Coaña YP, Wolodarski M, Poschke I, Yoshimoto Y, Yang Y, Nyström M, et al. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma. *Oncotarget.* 28 mars 2017;8(13):21539- 53.
31. Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, Forschner A, Kirchberger MC, Loquai C, et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2017;82:56- 65.
32. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Geukes Foppen M, Yuan J, Postow MA, Wong P, et al. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juin 2016;22(12):2908- 18.

33. Fang S, Wang Y, Sui D, Liu H, Ross MI, Gershenwald JE, et al. C-reactive protein as a marker of melanoma progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2015;33(12):1389- 96.
34. Fang S, Sui D, Wang Y, Liu H, Chiang Y-J, Ross MI, et al. Association of Vitamin D Levels With Outcome in Patients With Melanoma After Adjustment For C-Reactive Protein. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15):1741- 7.
35. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2015;33(31):3541- 3.
36. 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. *Lancet Lond Engl*. 21 janv 2017;389(10066):255- 65.

ANNEXE

Tableau 5 Comparaison d'études randomisées de phase III des différentes molécules d'immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1 versus docetaxelp47

Tableau 6 Tests immunohistochimiques de PD-L1.....p48

Figure 8 Images tests immunohistochimiques PD-L1.....p48

Tableau 7 Immunothérapie et mécanisme d'action.....p49

Tableau 5. Comparaison d'études randomisées de phase III des différentes molécules d'immunothérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1 versus docetaxel.

	N	Auteurs	Histologie	Immunohisto- chimie de PD-L1	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Réponse objective (%)
Nivolumab	272	J. Brahmer et al. (4)	Épidermoïde	Tous PD-L1	3.5 versus 2.8	9.2 versus 6	20 versus 9
	582	H. Borghaei et al. (3)	Non épidermoïde	Tous PD-L1	2.3 versus 4.2	12.2 versus 9.4	19 versus 12
Pembrolizumab	850	M. Reck et al. (5)	Tous cancers bronchiques non à petites cellules	PD-L1 ≥ 1 %	3.9 versus 4 versus 4*	10.4 versus 12.5 versus 8.5*	18 versus 9
Atézolizumab	1034	L.Fehrenbacher et al. (25)	Tous cancers bronchiques non à petites cellules	Tous PD-L1	2.8 versus 4	13.8 versus 9.6	14 versus 13

* comparaison pembrolizumab 2 mg/kg et 10 mg/kg

Tableau 6. Tests immunohistochimiques de PD-L1

Immunothérapie	Clone	Epitope	Détection	Seuils
Nivolumab (BMS)	28-8 Dako	Extracellulaire	EnVision FLEX	$\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$
Pembrolizumab (MSD)	22C3 Dako	Extracellulaire	EnVision FLEX	$\geq 1\%$, $\geq 50\%$
Atézolizumab (Roche)	SP142 Ventana	Intracellulaire	OptiView + amplification	$\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 50\%$ $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$
Durvalumab (AstraZeneca)	SP263 Ventana	Intracellulaire	OptiView	$\geq 25\%$

Figure 8. Images tests immunohistochimiques PD-L1

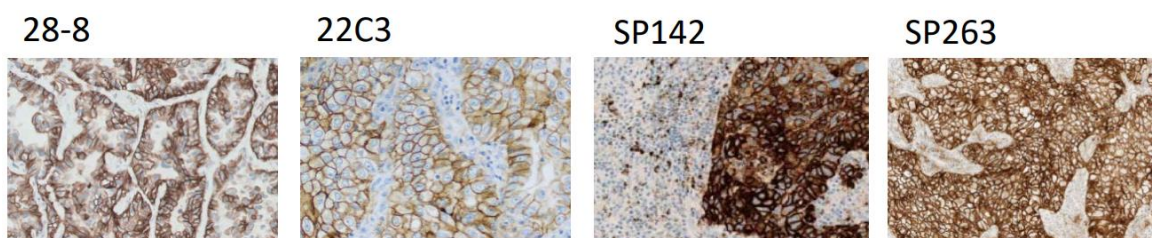


Tableau 7. Action molécules

Anti-PD-1	Nivolumab, pembrolizumab
Anti-PD-L1	Atézolizumab, durvalumab, avelumab
Anti-CTLA-4	Ipilimumab

Serment d'Hippocrate 1

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. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu 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.

Serment d'Hippocrate 2

En présence des Maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.