



Efficacité de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec une mutation de KRAS : analyse rétrospective

Arnaud Jeanson

► To cite this version:

Arnaud Jeanson. Efficacité de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec une mutation de KRAS : analyse rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01895941

HAL Id: dumas-01895941

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01895941>

Submitted on 15 Oct 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.

Efficacité de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec une mutation de *KRAS* : analyse retrospective.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 23 Octobre 2017

Par Monsieur Arnaud JEANSON

Né le 10 juin 1987 à Reims (51)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Madame le Docteur (MCU-PH) MASCAUX Céline

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Monsieur le Docteur LAUNAY Simon

Président

Directeur

Assesseur

Assesseur

Efficacité de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules avec une mutation de *KRAS* : analyse retrospective.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 23 Octobre 2017

Par Monsieur Arnaud JEANSON

Né le 10 juin 1987 à Reims (51)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Madame le Docteur (MCU-PH) MASCAUX Céline

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Monsieur le Docteur LAUNAY Simon

Président

Directeur

Assesseur

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

	FIECHI Marius	PENE Pierre
	FIGARELLA Jacques	PIANA Lucien
	FONTES Michel	PICAUD Robert
	FRANCOIS Georges	PIGNOL Fernand
	FUENTES Pierre	POGGI Louis
	GABRIEL Bernard	POITOUT Dominique
	GALINIER Louis	PONCET Michel
MM	POYEN Danièle	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jean-Claude	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SERRATRICE Georges	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAL Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JUHAN Irène	
	VANUXEM Paul	
	VERVLOET Daniel	
	VIALETES Bernard	
	VIGOUROUX Robert	
	WEILLER Pierre-Jean	

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUBE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent
ANDRE Nicolas
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine
BACCINI Véronique
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikael

FABRE Alexandre
FOUILLOUX Virginie
FRERE Corinne
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GAUDY/MARQUESTE Caroline
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GOURIET Frédérique
GAILLON Thomas
GREILLIER Laurent
GRISOLI Dominique
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
JOURDE CHICHE Noémie
KASPI-PEZZOLI Elise
KRAHN Martin
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude
LAGIER Jean-Christophe
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu

MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOULA Gérard
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
TROUSSE Delphine
VALLI Marc
VELLY Lionel
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAÏM Caroline
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite
octobre 2016)
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LAGIER Aude (MCU-PH)	
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)	
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)	CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH) CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre MICHEL Fabrice (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BUFFAT Christophe (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHIEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803 BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A Mr le Professeur Fabrice Barlesi

Merci beaucoup d'avoir accepté la présidence de ce jury. Je suis très reconnaissant de la confiance que tu m'accordes en présidant ce jury et en m'accueillant dans l'équipe de l'Hôpital Nord prochainement. Je suis certain que mon travail à tes côtés lors des années qui viennent pourra me permettre d'apprécier toujours plus tes incontestables qualités de leader, et de continuer à admirer à quel point ton exigence d'excellence est formatrice et bénéfique pour tous ceux qui ont la chance de travailler avec toi.

A Mme le Docteur Céline Mascaux

Je te remercie beaucoup pour ton immense disponibilité qui a été tellement précieuse dans ce long et périlleux parcours qu'a été la construction de cette thèse. Je suis conscient de la chance que j'ai d'avoir été si bien encadré. J'apprécie beaucoup le travail avec toi depuis le début et je suis heureux de poursuivre des projets à tes côtés. Merci enfin de m'initier petit à petit à la science et de me faire me rendre compte de son importance dans notre quotidien de médecin.

A Mr le Professeur Olivier Chinot

Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. J'ai beaucoup apprécié ce dernier stage d'interne à vos côtés qui m'a permis de découvrir les spécificités si particulières de la neuro-oncologie auprès d'un grand spécialiste comme vous. Votre regard si pointu, votre maîtrise et votre empathie sont des sources d'inspiration et de motivation quotidiennes.

A Mr le Docteur Simon Launay

Un grand merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je suis très content de te présenter ce travail et de le soumettre à ton regard curieux et critique que j'ai toujours apprécié. T'avoir comme assistant pendant 6 mois en oncogériatrie a été une chance pour moi et au-delà de ça, un grand plaisir de pouvoir partager beaucoup de points de vue avec toi.

A mes parents, mes frères, mes nièces, et le reste de ma famille, je vous remercie pour votre présence, je suis heureux de vous avoir à mes côtés pour cette occasion. Merci pour vos encouragements, plus particulièrement pour les tiens Etienne (et de ton aide pour la biblio). Evidemment, une personne de cette troupe est absente, je lui dédie bien sûr cet humble travail qui l'aurait, j'en suis sûr intéressé.

A mes amis les plus proches, qui sont géographiquement les plus éloignés : Stef, Manon, Arnaud, Olivia. Nos souvenirs sont si nombreux et notre amitié si précieuse à mes yeux. A ceux de la fac de médecine : Mika, Xavier, tant d'années de partage, de souvenirs et de complicité et Mélanie, nous finissons ce long parcours presque en même temps, après ces 11 années, merci pour ton soutien et ta présence.

A ceux de Marseille : Violaine et Julien (sans oublié Aël), vous êtes ma famille ici. Merci pour votre solidarité et votre soutien. Merci pour les tableaux Violaine ! A Soraya et Ichème. Soso, tu es une personnalité incroyable, j'ai eu la chance de t'avoir comme co-interne, comme assistante, comme coloc', et tout a toujours été marqué par l'enthousiasme et l'affection. Merci. Bobo et Flo, j'espère pouvoir encore longtemps passer ces moments si privilégiés (car trop rares) avec vous. Cécilia et Julien, mes partenaires de cinéma, merci de partager ce goût avec moi et de votre gentillesse.

À tous les médecins auprès desquels j'ai pu apprendre tellement de choses. Je pense particulièrement à Mr Raoul, je vous l'ai dit, votre départ est une perte immense pour les jeunes médecins que nous sommes. Je pense aussi à toi Evelyne, ton incroyable sens clinique m'a tellement bluffé, je ne me lassais jamais de te voir à l'œuvre. A toi Jean-Laurent, pour ton énergie, tes compétences et ton humour. A vous Frédérique, pour votre implication, votre simplicité... A Didier Ammar, pour son incroyable passion pour le métier et son investissement sans fin pour les malades. A Emeline, apprendre avec toi, même trop peu de temps à mon goût, a été un immense plaisir, j'espère qu'on pourra continuer à discuter et travailler ensemble. A Gregorio, j'aime ta passion pour ta discipline et le goût que tu as de la partager, nos discussions médicales auront agréablement rythmé mes 6 mois de stage.

Aux personnes que j'ai croisées à l'hôpital, les co-internes que j'ai aimé côtoyer et qui sont toujours un soutien irremplaçable : Soraya et Myriam à l'HDJ, Jérémy à Nord, Violaine et Andréa en OM1, Juju et Anne-Charlotte en Hémato, Sarah et Thibaut chez Duffaud, Cécilia et Isa en radiothérapie, Domitille et Éric en OM3, le groupe des filles d'Anapath, Julien au CEPCM et Joséphine en Neuro-onco. A notre jolie famille des internes d'onco, des plus anciens pour certains devenus plus grands : Marguerite, Philippe, Brice, Benoît, Marie, Marjorie qui étaient d'une grande aide à mes débuts, à ceux de ma promo et aux autres avec lesquels j'aurais beaucoup de plaisir à travailler dans le futur. Je pense aussi aux différentes équipes soignantes (particulièrement à Céline, Fathi, Sandrine, Patou, Nono, Célia, Niki, Manue et tant d'autres que j'oublie...) et administratives (Christine, Christelle, Nadia) ainsi que les ARC du CLIP², toujours au service des malades. Et puis Claude bien sûr, dans ce monde si particulier de la dosimétrie. Vous m'avez tous réservé un accueil chaleureux et laissé un excellent souvenir de mon passage à vos côtés. Je remercie par avance mes futurs collègues et particulièrement Arnaud, mon futur complice.

Enfin, je pense aux malades. Ils sont la raison de l'énergie que nous déployons tous au quotidien.

Sommaire

Introduction.....	2
a. Généralités sur le cancer bronchique	2
b. Les mutations de KRAS dans le cancer du poumon	3
c. Traitement des mutations de KRAS dans le cancer du poumon : où en sommes-nous ?.....	11
d. Rôle de l'immunothérapie.....	12
 Matériel et méthodes	 17
a. Sélection des patients et collecte des données	17
b. Analyses moléculaires.....	18
c. Analyse de l'expression de PD-L1	18
d. Analyses statistiques.....	19
 Résultats	 21
a. Description de la population étudiée.....	21
b. Efficacité et toxicité de l'immunothérapie dans les CBNPC avec mutation de KRAS.....	27
c. Comparaison de l'efficacité et de la toxicité de l'immunothérapie dans les CBNPC avec mutation de KRAS par rapport aux autres CBNPC.....	29
d. Rôle de l'expression de PD-L1	32
 Discussion	 52
a. Résumé des résultats	52
b. Comparaison avec la littérature	56
c. Perspectives	60

Introduction

a. Généralités sur le cancer bronchique

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier du monde avec 1,8 millions de cas diagnostiqués (soit 12,9% des cas de cancer) et 1,59 millions de décès en 2012 selon les données de l'agence GLOBOCAN appartenant à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)¹.

A l'échelle de la France, selon les chiffres de l'Institut national du cancer (INCa)², on dénombrait en 2015 plus de 45 000 nouveaux cas de cancers du poumon (12% des cas de cancer) avec une distribution d'environ 2/3 des cas chez l'homme et 1/3 chez la femme. A noter que, si l'incidence est stable chez l'homme, elle augmente chez la femme de plus de 5% par an ces dernières années, en rapport avec une augmentation du tabagisme chez cette population. Concernant la mortalité, on note plus de 30 000 décès par cancer du poumon en 2015 (20,4% des cas de décès par cancer), soit de très loin le cancer le plus meurtrier en France car tuant plus de patients que le cancer du côlon (17 800 décès, soit 11,8% des décès pour une incidence presque identique de 43 000 cas par an) et le cancer du sein (11 900 décès par an pour une incidence de 54 000 nouveaux cas par an) ensemble².

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent environ 8 cas sur 10 ; les 20% restant sont les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC). Au sein des CBNPC, les deux sous-types histologiques les plus fréquents sont les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, représentant respectivement chacun 40% des CBNPC ; les 20% restant étant représentés par le carcinome à grandes cellules et d'autres formes histologiques rares.

Depuis ces dernières années, les nouvelles techniques ont permis d'affiner le diagnostic en mettant en évidence certaines anomalies moléculaires, qui sont déterminantes dans le développement du cancer et sa progression et qui sont par conséquent appelées « drivers » oncogéniques. Le développement de thérapeutiques dites « ciblées » contre ces anomalies moléculaires a révolutionné la prise en charge de ces pathologies au pronostic sombre. Des analyses reposant sur plusieurs techniques complémentaires (immunohistochimie, hybridation *in situ* en fluorescence,

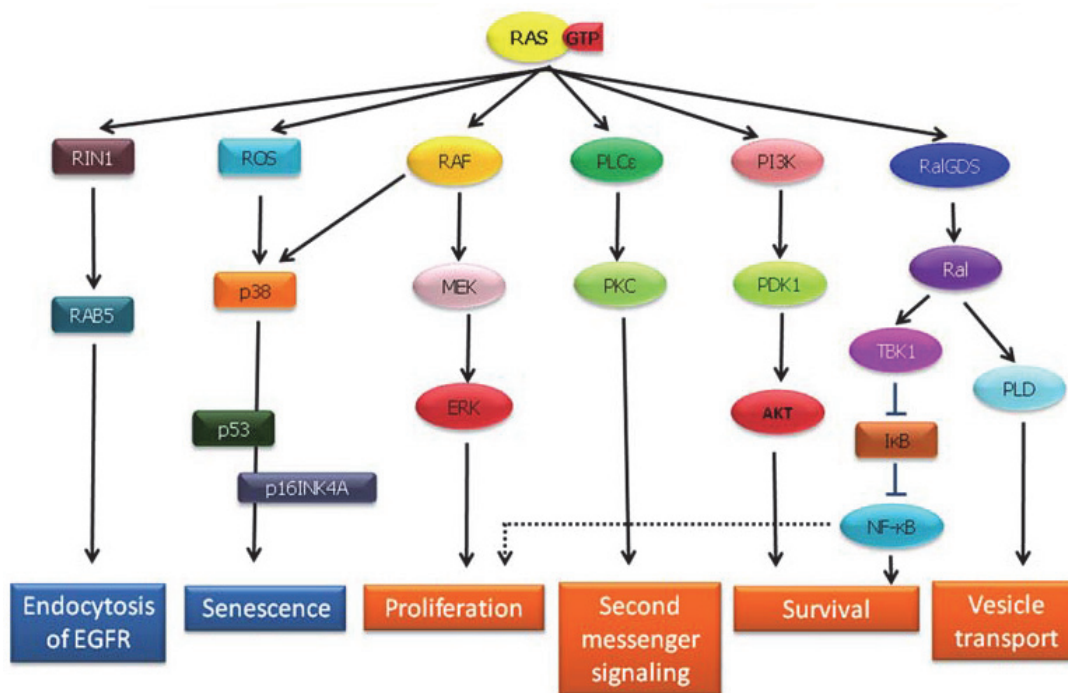
séquençage de l'ADN, ...) permettent d'identifier les anomalies moléculaires de la tumeur. Ainsi, sur le territoire français, dans le cadre du plan cancer, l'INCa a mis progressivement en place depuis 2006 plusieurs projets successifs ayant abouti, entre autres, à ce que l'ensemble des patients avec un adénocarcinome bronchique au stade avancé puisse bénéficier d'un diagnostic moléculaire portant sur 6 gènes que sont *KRAS*, *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *PI3KCA* et *HER-2*. Ces anomalies moléculaires sont recherchées puisque leur présence a un rôle prédictif car pouvant ouvrir à l'utilisation d'un traitement ciblé déjà validé ou bien faisant l'objet d'essais thérapeutiques en cours. Les anomalies qui bénéficient de traitements ciblés sont dites « actionnables ».

Cependant, seule une minorité de patients atteints de CBNPC avec des mutations oncogéniques actionnables bénéficie de thérapies bio-guidées comme c'est le cas pour le gène du récepteur du facteur de croissance épidermoïde (*EGFR*) ou le réarrangement Anaplastic Lymphoma Kinase (*ALK*). En effet, en France, ces anomalies ne concernent qu'environ 10% des CBNPC. La grande majorité des patients est donc traitée par chimiothérapie standard avec des résultats médiocres³.

b. Les mutations de KRAS dans le cancer du poumon

Le gène *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Virus) est situé sur le chromosome 12 et code une protéine de la famille des protéines RAS. Il s'agit de petites protéines de 21kDa dotées d'une activité GTPase. Elles sont situées sous la membrane plasmique et jouent un rôle essentiel dans la transduction du signal induit par des récepteurs transmembranaires dont l'activation entraîne, via notamment l'intervention des protéines SOS, une phosphorylation du GDP lié à RAS en GTP. Sous sa forme active liée au GTP, *KRAS* est capable d'induire une cascade d'activation intracellulaire jusqu'au noyau et via plusieurs voies de signalisation intracellulaire, à l'origine d'une régulation des fonctions de survie, de prolifération et de différenciation cellulaire comme illustré sur la Figure 1⁴.

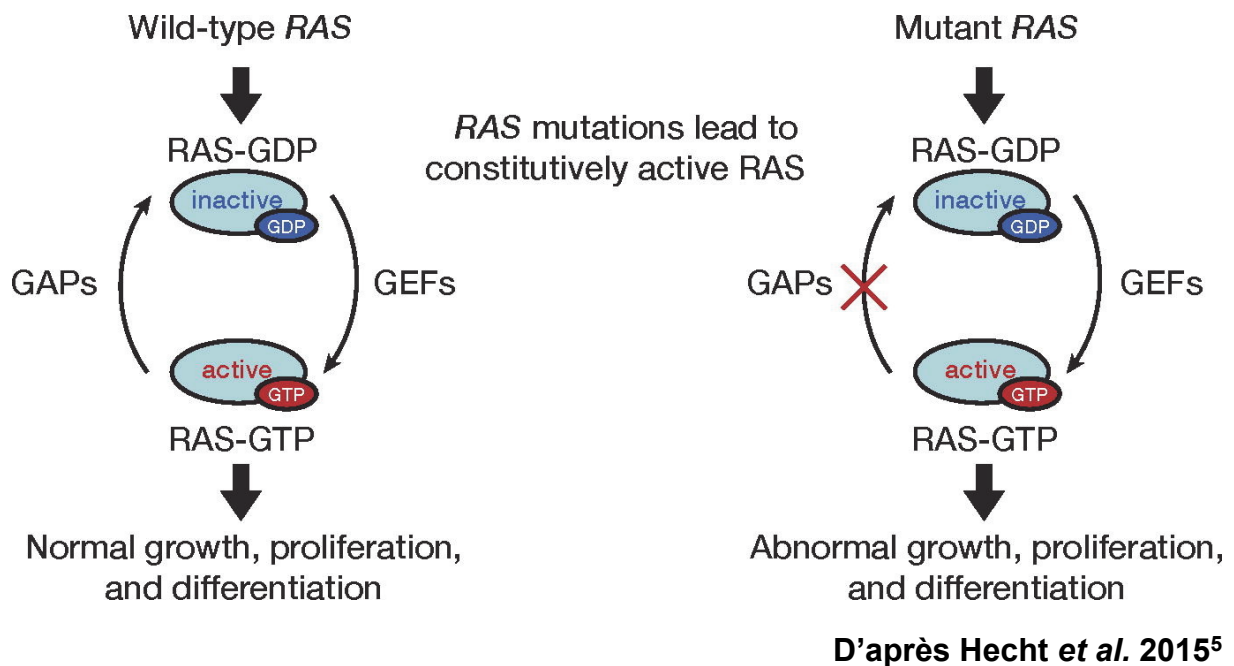
Figure 1 : Les différentes voies de signalisation mises en jeu par la protéine RAS activée (GTP-RAS)



D'après Suda *et al.* 2010⁴

Une mutation du gène *KRAS* est en général responsable d'une anomalie de la protéine *KRAS* qui devient auto-activable n'étant plus régulée par l'activation ou non du récepteur auquel elle est associée. En effet, suite à la mutation de *KRAS*, la forme active associée au GTP persiste devant la disparition de l'activité GTPase devenue non fonctionnelle. En découle une prolifération cellulaire incontrôlée, contribuant au mécanisme de cancérisation. La figure 2 illustre schématiquement ces données⁵.

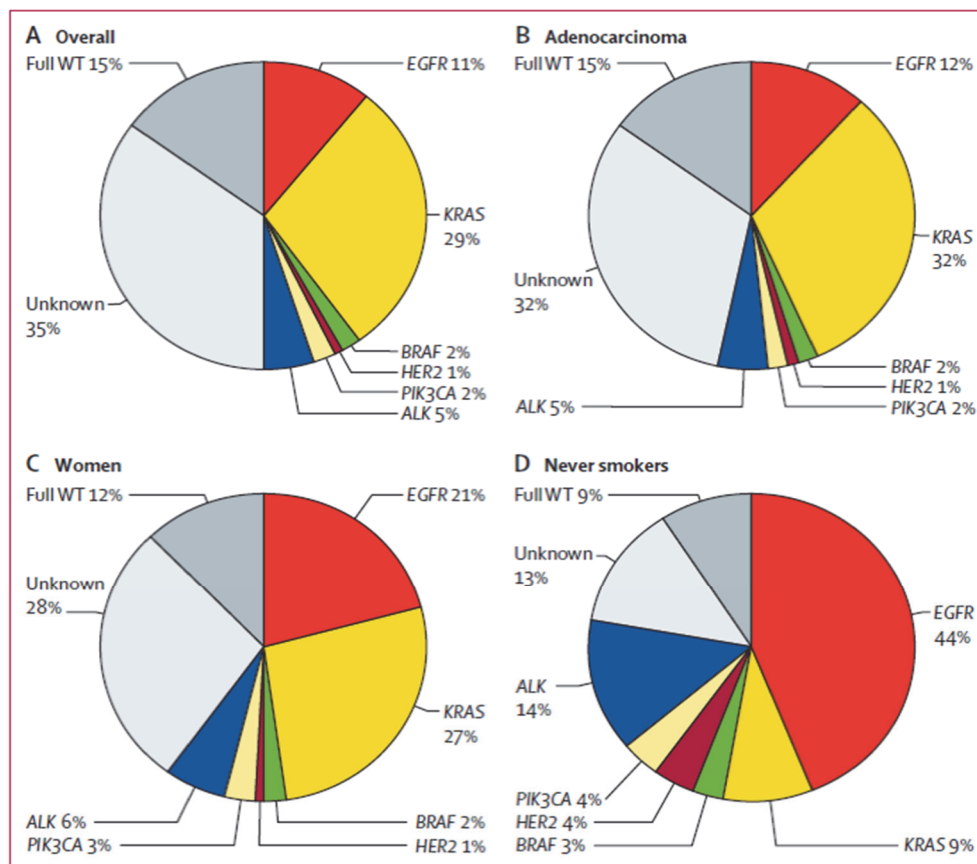
Figure 2 : L'implication d'une mutation du gène *RAS* sur le fonctionnement de la protéine RAS-GDP.



Des anomalies de RAS sont décrites depuis de nombreuses années et sont identifiées dans de nombreux autres types de cancers (HRAS, NRAS), notamment digestifs⁶.

Des mutations du gène *KRAS* sont détectées jusque dans 29% des cas de CBNPC au diagnostic⁷, principalement dans l'adénocarcinome pulmonaire (ADC) où la proportion s'élève à 32% (Figure 3). Les autres protéines de la famille RAS font également l'objet de mutations mais ne sont quasiment jamais observées dans les cancers bronchiques.

Figure 3 : Répartition des anomalies moléculaires dans les CBNPC et en fonction du sexe et du statut tabagique

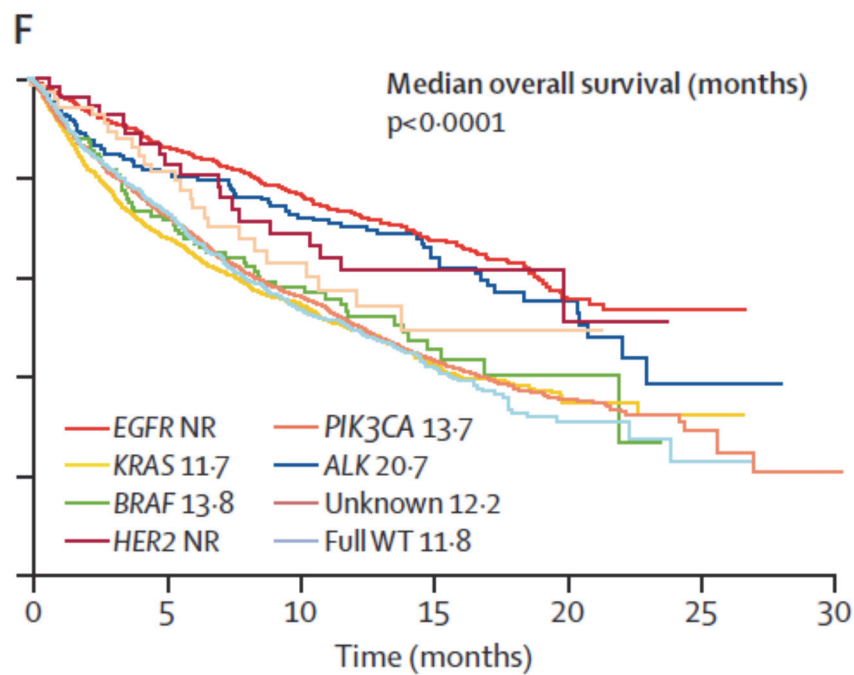


D'après Barlesi et al. 2016⁷

La mutation *KRAS* est reconnue depuis de nombreuses années comme associée à un mauvais pronostic^{6,8}, comme l'a montré une méta-analyse de 28 études en 2005⁹ et une autre méta-analyse de 2016¹⁰ avec cependant un certain nombre de données discordantes.

La figure 4 illustre la survie globale en fonction des différents profils mutationnels observée dans l'étude rétrospective biomarqueurs France⁷.

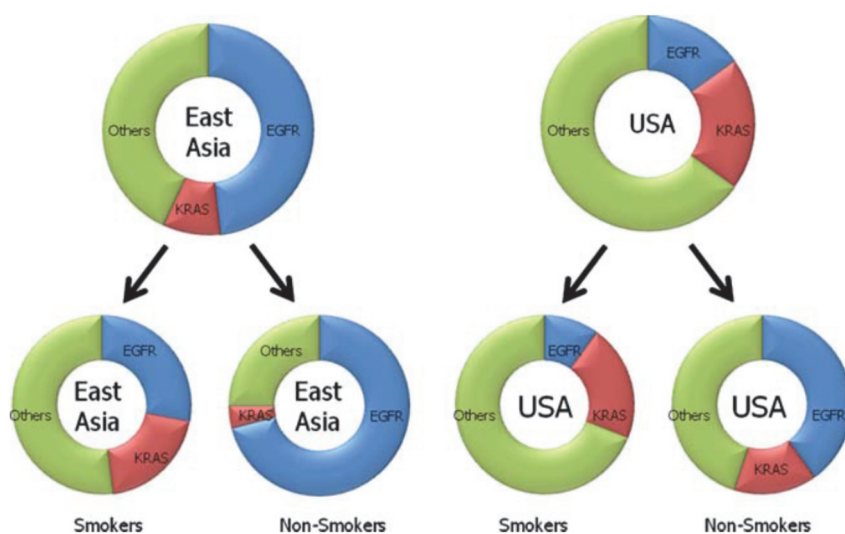
Figure 4 : Survie globales des CBNPC en fonction des anomalies moléculaires



D'après Barlesi et al. 2016⁷

La fréquence des mutations de *KRAS* est très variable en fonction de l'ethnie (Figure 5) et du statut tabagique^{4,11}.

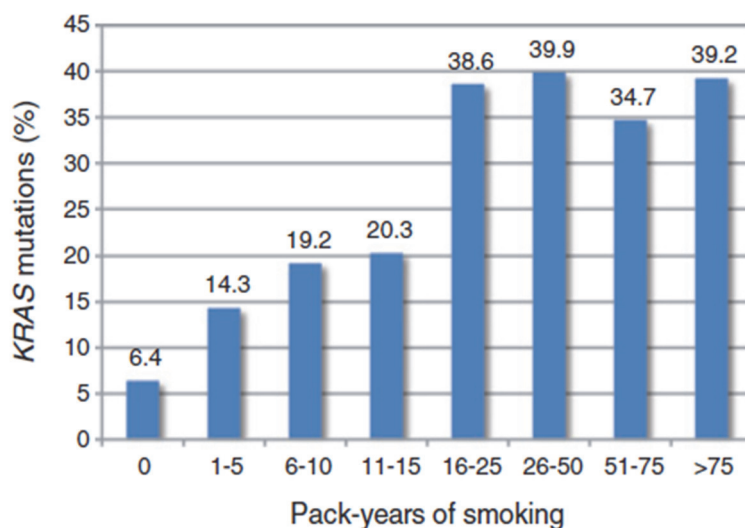
Figure 5 : Répartition des anomalies de *KRAS* et des autres mutations en fonction de l'ethnie



D'après Suda et al. 2010

Ainsi, il apparait que les patients caucasiens fumeurs seront plus fréquemment porteurs d'une mutation de *KRAS*, et ce, d'autant plus que le tabagisme a été important¹² (Figure 6).

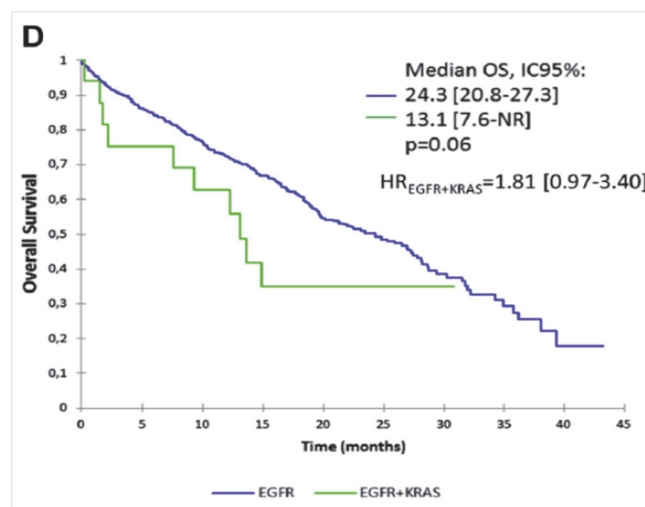
Figure 6 : Fréquence des mutations de *KRAS* en fonction du nombre de paquets-année de tabac consommé



D'après Dogan et al. 2012

Les mutations de *KRAS* sont, dans la majorité des cas isolées, c'est-à-dire qu'on ne retrouve pas d'autres mutations lors de l'analyse moléculaire. En revanche, elles peuvent être rarement associées à d'autres mutations et dans ces situations (le plus souvent, il existe une acquisition d'une mutation de *KRAS* sous une pression de sélection thérapeutique), il semblerait que le pronostic en leur présence s'en trouve assombri. En effet, dans l'étude de Guibert⁸, le pronostic d'une double mutation *KRAS* et *EGFR* ou *KRAS* et *PIK3CA* ou *ALK* est associée à un moins bon pronostic que celui des patients porteurs d'une mutation de l'*EGFR* seule (comme illustré sur la Figure 6), se rapprochant d'ailleurs de celui des mutations de *KRAS* isolées.

Figure 6 : Comparaison de la survie globale chez les patients *KRAS* et les patients *KRAS* et *EGFR* mutés.



D'après Guibert *et al.* 2016⁸

Les mutations observées au niveau de l'ADN du gène *KRAS* dans les CBNPC surviennent dans la majorité des cas au niveau du codon 12 de l'exon 2. On retrouve aussi plus rarement des mutations du codon 13 de l'exon 2 mais également du codon 61 de l'exon 3⁴.

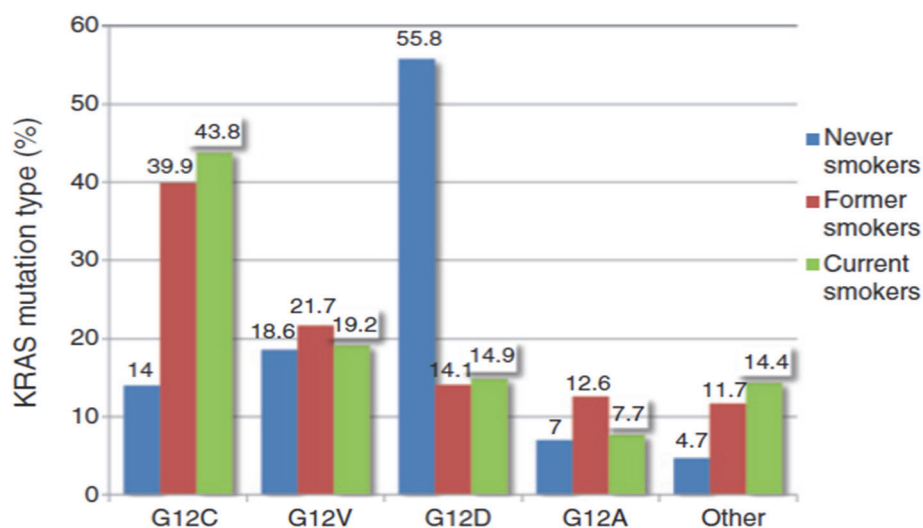
Les 2 grands types de mutations observées sont les transversions (remplacement d'une base purique par une base pyrimidique et les transitions (base purique remplaçant une autre base purique) aboutissant respectivement à des anomalies de la séquence peptidique variables.

Les principales mutations observées au niveau du codon 12 sont au nombre de 5. La transversion de GGT en TGT aboutit à une substitution de la Glycine par la Cystéine (G12C) dans la séquence peptidique et représente la majorité (environ 40% mais variable selon les différentes études) de l'ensemble des mutations de *KRAS*. La mutation G12V résulte d'une transversion également, cette fois de GGT en GTT entraînant une substitution de Glycine par Valine ; elle représente environ 20% des mutations de *KRAS*. Les 3 autres mutations décrites de ce codon, plus rares, résultent d'une transition de GGT en GAT aboutissant en une substitution de Glycine par Aspartate (G12D, 17% des cas), en une transversion de GGT en GCT, aboutissant à une substitution de Glycine par Alanine (G12A, 10% des cas) et enfin, une transition

de GGT en AGT aboutissant en une substitution de Glycine par Sérine (G12S, moins de 10% des cas).

Les types de mutations de *KRAS* observées diffèrent également en fonction du statut tabagique. Ainsi, il a été montré dans une étude américaine portant sur plus de 3000 adénocarcinomes bronchiques¹² que les patients fumeurs présentent plus fréquemment des mutations de type transversion (G12C, 43,8%) alors que les non-fumeurs présentent plus fréquemment des transitions (G12D dans 55,8% des cas)^{13,14} (Figure 7).

Figure 7 : Type de mutation de *KRAS* en fonction de l'histoire tabagique



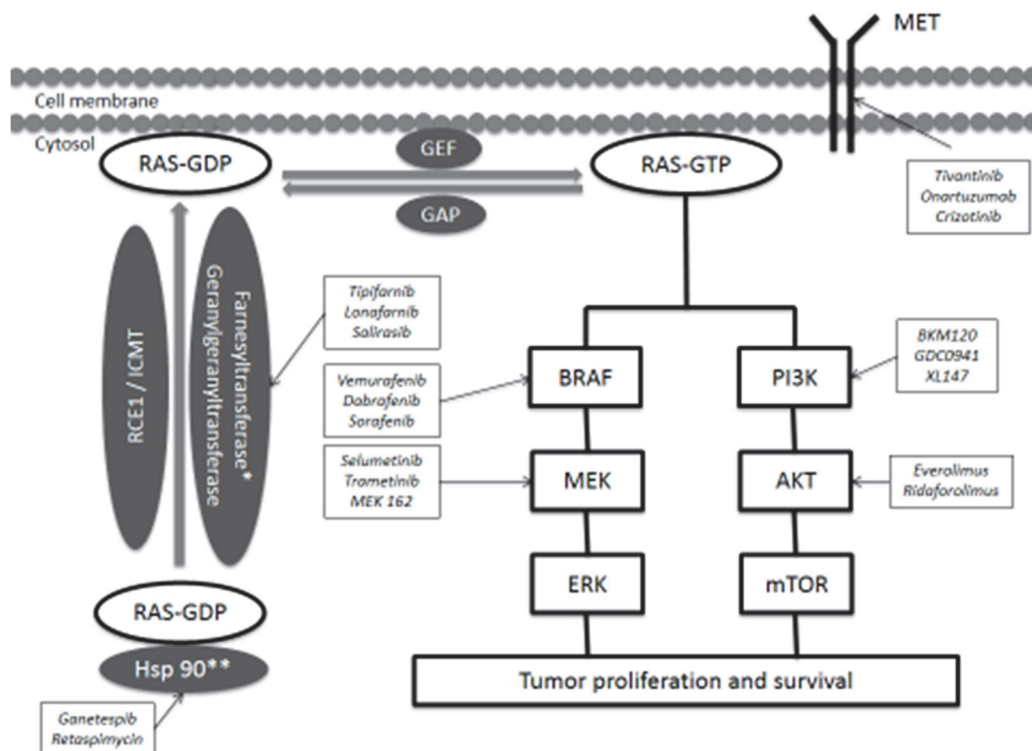
D'après Dogan et al.2012¹²

L'implication en termes pronostiques des différents sous-types de mutation *KRAS* est très discutée. Une étude de 1996 mettait en évidence une différence pronostique en fonction du sous-type¹⁵ (avec cependant de petits effectifs), ainsi qu'une étude plus récente¹⁶ qui retrouvait une survie sans progression inférieure en cas de mutation du type G12C ou G12V. D'autres études rétrospectives donnaient d'autres résultats avec absence de différence pronostique entre les différents types de mutation^{17,18}.

c. Traitement des mutations de KRAS dans le cancer du poumon : où en sommes-nous ?

Il n'y a pas de thérapie ciblée efficace contre les cancers portant une mutation de *KRAS*. Ceci s'explique par deux raisons. D'une part, de nombreux médicaments agissant à différents niveaux des voies biologiques activées par *KRAS*, incluant les inhibiteurs de la farnesyltransférase, plusieurs inhibiteurs de MEK, de PI3K, de mTOR, de MET, de Hsp90 et les inhibiteurs de CDK4/6, ont été testés sans succès jusqu'à présent¹⁹. L'ensemble de ces cibles thérapeutiques et des molécules testées est résumé sur la figure 8. D'autre part, *KRAS* est difficile à cibler directement.

Figure 8 : Les différents traitements utilisés pour cibler directement ou indirectement la protéine RAS.



D'après Tomasini et al. 2016¹⁹

Un inhibiteur spécifique du mutant G12C *KRAS* est actuellement en cours de développement²⁰. Mais son bénéfice clinique n'est pas encore démontré et, même s'il s'avérait efficace contre les cancers *KRAS* mutants en G12C, la majorité des ADC porteurs d'autres mutations *KRAS* resteraient sans inhibiteur direct.

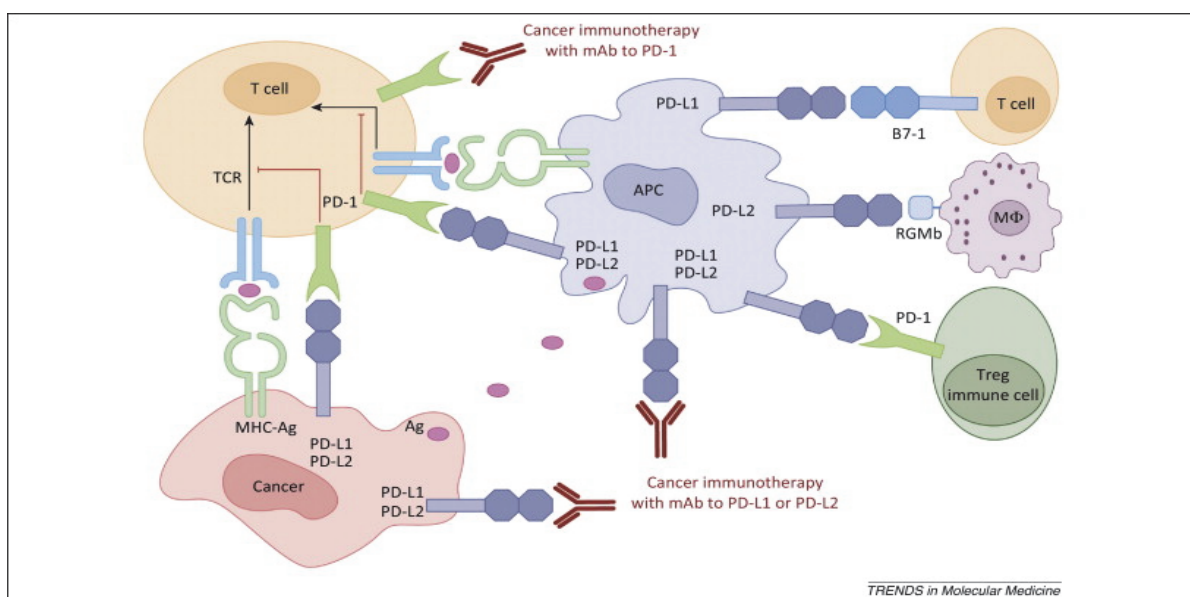
Etant donné qu'il n'existe pas de traitement ciblé efficace contre les mutations de *KRAS* dans les CBNPC, les recommandations internationales proposent de traiter les ADC *KRAS* mutés avec une chimiothérapie standard par un doublet à base de platine²¹. Mais les taux de réponse à la chimiothérapie de ces tumeurs sont très variables et ces patients rechutent rapidement avec un mauvais pronostic.

Une revue de 2009²² indique que l'activité de la chimiothérapie conventionnelle est similaire sur les CBNPC avec ou sans mutation de *KRAS*. Des données plus récentes indiquent des différences en termes de réponse en fonction des types de mutations²³ avec notamment une moins bonne réponse au cisplatine lorsque la mutation G12C est présente.

d. Rôle de l'immunothérapie

Récemment, l'immunothérapie s'est montrée efficace pour le traitement des patients atteints d'un CBNPC. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI), tels que les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur Programmed Death-1 (PD1) et son ligand le Programmed Death-ligand 1 (PD-L1), sont utilisés pour bloquer l'inhibition de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques de l'hôte contre la tumeur²⁴ (Figure 9).

Figure 9 : Mode d'action des anti-PD1 et anti-PD-L1



D'après Ohaegbulam, 2015²⁶

Ces inhibiteurs, dont le nivolumab, le pembrolizumab et l'atezolizumab, ont démontré la supériorité de leur efficacité par rapport à la chimiothérapie de deuxième ligne après échec de la chimiothérapie à base de platine dans les CBNPC^{25,26,27}. Plus récemment, leur intérêt en première ligne, en comparaison au traitement standard à base de sel de platine a également été démontrée pour les patients fortement expresseurs du PD-L1 ($\geq 50\%$)²⁷.

Mais tous les patients atteints de CBNPC ne bénéficient pas de ces immunothérapies. En effet, le taux de réponse en 2^{ème} ligne est compris entre 14% et 20% selon le type de molécule comme nous l'avons résumé dans la figure 10 A. En première ligne, après sélection des patients exprimant le PD-L1 à différents seuils, les taux de réponse sont supérieurs (Figure 10 B).

L'expression du PD-L1 semble ainsi être un marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie mais l'analyse de ce facteur est soumise à plusieurs difficultés : 1) plusieurs anticorps et différentes plateformes utilisés dans les différentes études publiées avec une comparabilité incertaine), 2) des seuils de positivités différents et 3) un marquage des tumeurs d'interprétation rendue difficile par l'expression du PD-L1 par les cellules tumorales elles-mêmes mais également par les cellules immunitaires (lymphocytes T, cellules présentatrices d'antigène,...) situées à proximité immédiate.

Tableau 1 : Les taux de réponse dans les CBNPC en fonction de l'ICI utilisé et du contexte clinique.

A. En 2^{ème} ligne ou plus

Essai	CheckMate 017 ²⁸		CheckMate 057 ²⁵		Keynote 010 ²⁶		OAK ²⁷	
Population	Carcinomes épidermoïdes		Non épidermoïdes		CBNPC PD-L1 ≥ 1%		CBNPC	
Molécule	Nivolumab	Docetaxel	Nivolumab	Docetaxel	Pembrolizumab	Docetaxel	Atezolizumab	Docetaxel
TRO (%)	20	9	19	12	18	9	14	13
SSP (mois)	3.5	2.8	2.3	4.2	3.9 (2mg/kg) et 4.0 (10mg/kg)	4.0	2.8	4.0
SG (mois)	9.2	6.0	12.2	9.4	10.4 (2mg/kg) et 12.7 (10mg/kg)	8.5	13.8	9.6

B. En première ligne

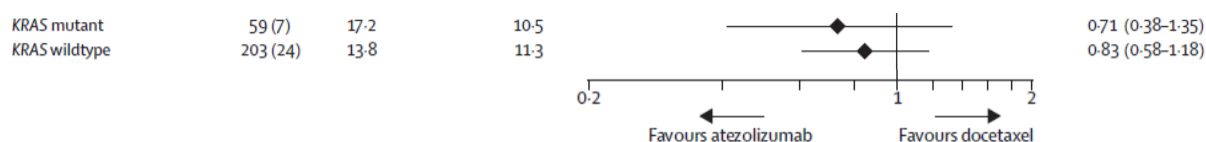
Essai	CheckMate 026 ²⁹		Keynote 024 ³⁰	
Population	CBNPC PD-L1 ≥ 1%		CBNPC PD-L1 ≥ 50%	
Molécule	Nivolumab	Chimiothérapie à base de platine	Pembrolizumab	Chimiothérapie à base de platine
ORR (%)	26.1	33.5	44.8	27.8
SSP (mois)	4.2	5.9	10.3	6.0
SG	14.4 mois	13.2 mois	80.2% de taux de survie à 6 mois	72.4% de taux de survie à 6 mois

80% des CBNPC, y compris des tumeurs mutées *KRAS*, ne tirent donc ainsi aucun bénéfice de ce traitement.

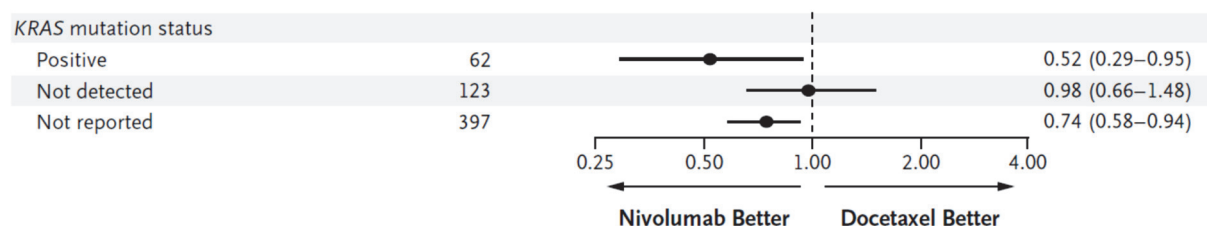
Dans ces essais cliniques de grande envergure testant les inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 en deuxième ligne dans le CBNPC, des analyses de sous-groupes non planifiées montrent une tendance²⁷, voire un bénéfice significatif²⁵ de l'immunothérapie dans les CBNPC mutés *KRAS* (Figure 10) et ont donc suggéré initialement que ces cancers seraient sensibles à l'immunothérapie.

Figure 10 : Evaluation de l'efficacité des ICI dans le sous-groupe des patients *KRAS*Sm.

A. Dans l'étude OAK²⁷



B. Dans l'étude CheckMate 057²⁵



Mais les analyses non planifiées présentent des biais potentiels et dans ce cas particulier, le statut tabagique semble être un facteur confondant³¹. Par ailleurs, l'expression de PD-L1 est détectée dans seulement 24% en moyenne des ADC *KRAS*Sm (mais avec un seuil à 5%)³¹.

En outre, des données récentes indiquent que les ADC mutés *KRAS* ne seraient pas tous égaux en termes de réponse à l'immunothérapie : les ADC *KRAS* mutés sont hétérogènes sur le plan de leurs profils immunitaires et de sensibilité à l'immunothérapie. Des altérations génomiques associées définissent différents types de mutations de *KRAS* avec une biologie et une vulnérabilité thérapeutique propres que l'on peut regrouper en 3 groupes distincts³². Les CBNPC mutés sur le gène *KRAS* présentant des mutations *STK11/LKB1* (groupe KL) ont des taux élevés d'inactivation

de KEAP1 et expriment de faibles niveaux de marqueurs immunologiques, notamment PD-L1. A l'inverse, les ADC mutés *KRAS* avec une mutation de p53 (groupe KP) présentent un niveau plus élevé de mutations somatiques, de marqueurs inflammatoires, de molécules effectrices des points de contrôle immunitaires. Le groupe KC est quant à lui représenté par une inactivation de CDKN2A/B. De récentes données ont montré que le groupe KL des ADC mutés *KRAS* pourrait être totalement réfractaire à l'immunothérapie alors que le groupe KP en tirerait un bénéfice supérieur.

Le rôle de l'immunothérapie dans le traitement des CBNPC avec mutation de *KRAS* reste donc débattu. Nous avons conduit une étude rétrospective portant sur 282 malades porteurs d'un CBNPC ayant été traité par immunothérapie afin d'évaluer l'efficacité et la toxicité de ces traitements dans les CBNPC avec mutation de *KRAS* en comparaison avec les autres CBNPC.

Matériel et méthodes

a. Sélection des patients et collecte des données

Nous avons identifié tous les patients âgés de plus de 18 ans et porteurs d'un CBNPC métastatique ou en rechute métastatique qui ont reçu au moins une ligne d'immunothérapie sur une période s'étendant du 1er avril 2013 au 30 juin 2017 à l'Assistance publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Cette étude a reçu une autorisation par le comité d'éthique du Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO) sous les numéros 2016-024 et 2017-020.

Dans les dossiers médicaux des patients, les données démographiques (âge, sexe, statut tabagique), les données biologiques (biologie moléculaire, anatomopathologie), les données radiologiques (classification TNM, statut métastatique, réponse aux traitements évaluée selon les critères RECIST 1.1), les données sur la thérapeutique (réponse tumorale, toxicité) et sur le pronostic (survie sans progression, survie globale) étaient extraites rétrospectivement. Ensuite, pour cette étude rétrospective, nous avons sélectionné, parmi tous ces patients, ceux qui avaient bénéficié à au moins une reprise dans l'histoire de la maladie d'une recherche des mutations recommandées par l'INCa (*EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *BRAF*, *PI3KCA* et *HER2*).

Au CHU de Toulouse, tous les patients âgés de plus de 18 ans et porteurs d'un CBNPC métastatique ou en rechute métastatique qui ont reçu au moins une ligne d'immunothérapie sur une période s'étendant du 1er avril 2013 au 30 juin 2017 ont également été identifiés. Après autorisation par le comité d'éthique du Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO), les données démographiques, biologiques, radiologiques étaient également extraites rétrospectivement. Pour cette étude rétrospective, parmi ces patients, ceux dont les CBNPC portaient une mutation de *KRAS* ont été analysés.

b. Analyses moléculaires

Les analyses de biologie moléculaire ont été réalisées par High Resolution Melt Polymerase Chain Reaction (HRM PCR) suivie d'un séquençage selon la technique de Sanger pour déterminer le type de mutation. Ces analyses portent systématiquement sur l'exon 2 du gène *KRAS*, les exons 18 à 21 du gène *EGFR*, l'exon 15 du gène *BRAF* et l'exon 20 du gène *HER2*. Au cas par cas, la même technique est utilisée pour l'exon 14 du gène *MET*.

Un panel d'autres mutations (*MET*, *STK11*, *FGFR*, *TP53*, *NRAS*, *AKT*, ...) est également recherché au cas par cas sur demande et est analysé par une technique de séquençage de nouvelle génération (NGS).

Concernant le réarrangement de *ALK* et *ROS1*, leur présence est recherchée par immunohistochimie et confirmée en cas de positivité par Hybridation in situ en fluorescence (FISH). Cette technique s'applique également en cas de demande à la recherche d'une amplification du gène *MET*.

c. Analyse de l'expression de PD-L1

Nous avons réalisé, pour l'ensemble des patients une analyse de l'expression de PD-L1 par immunohistochimie lorsque celle-ci était techniquement possible, c'est à dire que 1) des blocs tumoraux soient disponibles et 2) que ces blocs présentent suffisamment de matériel tumoral.

Pour les patients de l'AP-HM, l'analyse de l'expression de PD-L1 a été réalisée par technique immunohistochimique avec l'anticorps anti-PD-L1 fourni par Halio-DX. Cet anticorps a montré une excellente concordance avec l'anticorps QR-1 (Quartet), lui-même concordant avec d'autres anticorps commercialisés à savoir 22C3 (Dako), SP263 (Ventana) et E1L3N (Cell signaling). Brièvement, une coupe de 3,5µm d'épaisseur pour chaque patient a été colorée par un automate d'immunohistochimie (BenchMark XT, Ventana) avec le clone PD-L1 (HalioDx). La lame a été pré-traitée (réhydratation et démasquage antigénique) par le tampon Cell Conditioning 1 à pH 8,4 (Ventana) pendant 64 minutes après avoir été déparaffinée. L'anticorps primaire a ensuite été incubé pendant 60 minutes à 37° puis l'anticorps secondaire a été déposé et incubé pendant 60 minutes. La détection a été faite par le kit de détection ultraView

Universal DAB (Ventana) suivie, après lavage, par une contre-coloration à l'Hématoxyline II et au Bluing Reagent (Ventana). Les lames colorées ont ensuite été lavées puis couvertes par une lamelle de verre. Une lame de témoin positif (amygdale) était incluse à chaque run d'immunohistochimie.

Concernant les patients du CHU de Toulouse, l'analyse de l'expression de PD-L1 a été réalisée avec l'anticorps anti-PD-L1 E1L3N (Cell signaling).

Le pourcentage absolu de cellules tumorales exprimant PD-L1 a été rapporté. Ensuite, deux seuils de positivité ont été successivement utilisés : tumeurs positives (PD-L1 $\geq 1\%$) pour une proportion de cellules tumorales exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ ou $\geq 50\%$, car ces deux seuils ont actuellement une significativité clinique^{25 26 27}.

d. Analyses statistiques

L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité, en termes de taux de réponse, de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et la toxicité de l'immunothérapie dans la sous-population des patients porteurs d'un CBNPC avec mutation de *KRAS* (*KRAS*m) en comparaison aux autres sous populations (sauvages et autres mutations). Nous avons également analysé ces mêmes paramètres dans ces différentes sous-populations ainsi qu'en fonction du taux d'expression du PD-L1.

La toxicité était évaluée selon Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Le diagnostic et la sévérité de la toxicité étaient basés sur les données des examens cliniques, biologiques et radiologiques. Nous parlerons de toxicité spécifique à l'immunothérapie lorsque les effets secondaires observés, notamment d'ordre dysimmunitaire, sont considérés comme rattachables au traitement par ICI.

La réponse tumorale, était évaluée tous les 2 mois par scanner et selon Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) dans sa version 1.1.

L'analyse statistique a été réalisée grâce au programme IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States of America). La SG était définie par le temps écoulé entre le début de l'immunothérapie et le décès quelle qu'en soit la cause, censuré à la date des dernières nouvelles. La SSP était définie par le temps écoulé entre le début de l'immunothérapie et la documentation d'une

progression tumorale ou au décès quelle qu'en soit la cause, censuré à la date des dernières nouvelles. Les médianes étaient données avec un intervalle de confiance de 95%.

Le Taux de Réponse Objective (TRO) était défini par la somme des réponses partielles (RP) ou complètes (RC) au sens des critères RECIST 1.1 et le Taux de Contrôle de la Maladie (TCM) par la somme des réponses partielles ou complètes et des maladies stables (MS) selon les critères RECIST 1.1.

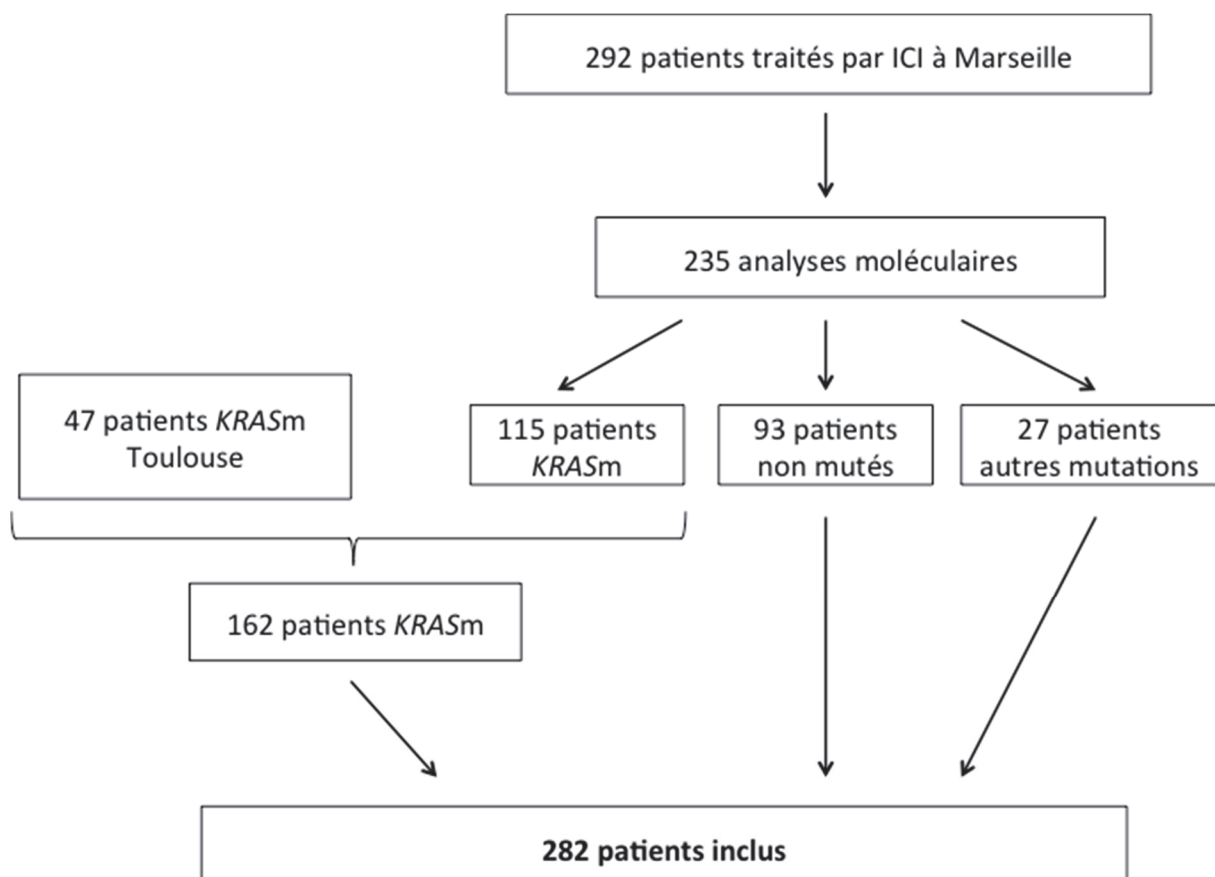
Pour décrire la population étudiée, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes, des médianes et des dérivations standards pour les variables quantitatives. L'association entre 2 variables qualitatives a été réalisée au moyen d'un test du Chi² ou exact de Fisher (selon les hypothèses statistiques), alors que les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide d'un test de Mann-Whitney (selon les hypothèses statistiques). Pour déterminer la SG et la SSP, nous avons utilisé la méthode de Kaplan Meier pour estimer la survie médiane avec un intervalle de confiance de 95% et le modèle de Cox pour déterminer les Hazard ratios (HR) lors de comparaisons entre les groupes avec un intervalle de confiance de 95%. Concernant les TRO, nous avons utilisé la méthode de régression logistique afin de calculer des Odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%.

Résultats

a. Description de la population étudiée

Un total de 292 patients suivis à l'AP-HM (Hôpital Nord) et ayant reçu un traitement par immunothérapie à au moins une reprise pour un CBNPC métastatique au diagnostic ou en rechute métastatique ont été identifiés. Parmi ces patients, 235 avaient bénéficié d'une analyse de biologie moléculaire au cours de leur parcours thérapeutique et ont été inclus dans cette étude. Par ailleurs, 47 patients porteurs d'un CBNPC avancé avec mutation de *KRAS* et traité par immunothérapie à au moins une reprise suivis au CHU de Toulouse ont été inclus également. Nous avons donc analysé un total de 282 patients (Figure 11). Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 2.

Figure 11 : Répartition des patients



La majorité des patients était des hommes (59,5%) et l'âge moyen de la population s'élevait à 59,8 ans. La grande majorité des patients était composée de fumeurs ou d'anciens fumeurs (86,9%) et porteurs d'un adénocarcinome (ADC) dans 93,3% des cas. Un total de 71,3% des patients présentait un stade métastatique au diagnostic tandis que les autres ont présenté une rechute métastatique.

Parmi ces patients, 33% n'avaient pas de mutation identifiée dans leurs tumeurs (phénotype « sauvage »). Les mutations les plus fréquemment rencontrées étaient la mutation *KRAS* (48,9% concernant les patients de l'AP-HM, 57,4% de l'ensemble des patients incluant ceux de l'AP-HM et ceux du CHU Toulouse), suivies par *EGFR* (2,8%), *BRAF* (2,1%), l'amplification de *MET* (1,1%) et enfin *HER2* et *ALK* (0,7% chacun).

Sept patients présentaient une mutation de *KRAS* associée à un autre type de mutation : 4 avec une amplification du gène *MET* (2.5%), un avec un réarrangement de *ALK* (0.6%), un avec une mutation de *BRAF* (0.6%) et un avec une mutation de *FGFR3* (0.6%).

Les sous-types de mutation *KRAS* ont également été recensés. La mutation majoritaire était G12C retrouvée dans 42,6% des cas. G12D et G12V étaient les deux autres types de mutation rencontrées le plus fréquemment, dans respectivement 15,4% et 14,8% des cas. G12A et G13C étaient retrouvées respectivement dans 9,3% et 6,8% des cas. L'ensemble des 5 autres types de mutations représentait 7,3% des cas (12 patients).

La majorité des patients (64,2%) avait un bon état général avec un PS à 0 ou 1 au début de l'immunothérapie.

Dans plus de la moitié des cas (52,8%), ces patients avaient reçu l'immunothérapie en 2^{ème} ligne thérapeutique et 36,9% des patients l'avaient reçu en 3^{ème} ligne ou au-delà. Il s'agissait dans 89,4% des cas d'une monothérapie par un anti-PD1 (nivolumab pour 249 patients, pembrolizumab pour 3 patients), et dans 6,7% des cas d'une monothérapie par un anti-PD-L1 (atezolizumab pour 8 patients, avelumab pour 4 patients et durvalumab pour 7 patients). Une monothérapie par anti-CTLA-4 avait été réalisée chez 4 patients (1 avec ipilimumab, 3 avec tremelimumab parmi lesquels, deux l'avaient reçu en association avec un Inhibiteur de tyrosine kinase, le gefitinib).

Dans 2,5% des cas, les patients avaient reçu un doublet d'immunothérapie (4 patients une association de durvalumab et de tremelimumab, 2 patients une association de nivolumab et d'ipilimumab, 1 patient une association de nivolumab et d'urelumab). Notons également que 18 patients (6,4%) avaient reçu deux lignes d'immunothérapie.

En termes de toxicité, on dénombrait 106 cas répertoriés de toxicité spécifique à l'immunothérapie soit 37,5% des patients. Cette toxicité s'élevait à un grade supérieur ou égal à 3 pour 23 patients, soit 8,1% des cas. A noter également que 45 patients (16%) ont développé une thyroïdite liée à l'immunothérapie et que cette thyroïdite a atteint un grade 3 ou supérieur chez 5 de ces patients (soit 11,1% des thyroïdites).

Tableau 2 : Caractéristiques de la population analysée

A. Caractéristiques générales

Age au diagnostic (années)	
Moyenne	59.8
Intervalle	32-84
Sexe n (%)	
Homme	168 (59,5)
Femme	114 (40,5)
Statut tabagique n (%)	
Fumeur	102 (36,2)
Ancien fumeur	143 (50,7)
Non-fumeur	25 (8,9)
Données manquantes	1 (4,2)
Histologie n (%)	
Adénocarcinome	263 (93,3)
Carc. épidermoïde	6 (2,1)
CNEGC	9 (3,2)
Autre	3 (1,1)
Données manquantes	1 (0,4)
PS pré-immunothérapie n (%)	
0	70 (24,8)
1	111 (39,4)
2	41 (14,5)
3	9 (3,2)
4	1 (0,3)
Données manquantes	50 (17,7)
Stade n (%)	
IA	16 (5,7)
IB	5 (1,8)
IIA	6 (2,1)
IIB	5 (1,8)
IIIA	29 (10,3)
IIIB	13 (4,6)
IV	201 (71,3)
Données manquantes	7 (2,5)

*Carc. épidermoïde = Carcinome épidermoïde,
CNEGC = Carcinome Neuro-Endocrine à Grandes Cellules,
PS = Performance Status.*

B. Caractéristiques moléculaires de la population

Statut mutationnel n (%)	
<i>KRAS</i>	162 (57,4)
<i>EGFR</i>	8 (2,8)
<i>ALK</i>	2 (0,7)
<i>BRAF</i>	6 (2,1)
<i>HER2</i>	2 (0,7)
<i>NRAS</i>	1 (0,35)
<i>PIK3CA</i>	1 (0,35)
<i>STK11</i>	1 (0,35)
<i>METamp</i>	3 (1,1)
<i>ROS1</i>	1 (0,35)
<i>FGFR</i>	1 (0,35)
<i>TP53</i>	1 (0,35)
Non muté ("sauvages")	93 (33)
Type de mutation <i>KRAS</i> n (%)	
G12A	15 (9,3)
G12C	69 (42,6)
G12D	25 (15,4)
G12R	3 (1,8)
G12S	4 (2,5)
G12V	24 (14,8)
G13C	11 (6,8)
G13D	3 (1,8)
G13R	1 (0,6)
G13V	1 (0,6)
Données manquantes	6 (3,7)

KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus,

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor,

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase,

NRAS = Neuroblastoma Rat Sarcoma Virus,

PIK3CA = phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide,

STK11 = Serine Threonine Kinase,

FGFR = Fibroblast Growth Factor Receptor,

TP53 = Tumor Protein 53.

C. Caractéristiques de l'immunothérapie et de la toxicité

Ligne thérapeutique de l'immunothérapie n (%)	
Maintenance	5 (1,8)
1ère ligne	24 (8,5)
2ème ligne	149 (52,8)
3ème ligne	68 (24,1)
4ème ligne	24 (8,5)
5ème ligne	8 (2,8)
6ème ligne	2 (0,7)
7ème ligne	2 (0,7)
Nombre de ligne d'immunothérapie n (%)	
1	264 (93,6)
2	18 (6,4)
Type d'immunothérapie n (%)	
anti-PD1	252 (89,4)
anti-PD-L1	19 (6,7)
anti-CTLA-4	4 (1,4)
anti-PD1 + anti-CTLA-4	2 (0,7)
anti-PD-L1 + anti-CTLA-4	4 (1,4)
Autre doublet	1 (0,35)
Moéculé d'immunothérapie n (%)	
nivolumab	249 (88,3)
pembrolizumab	3 (1,1)
atezolizumab	8 (2,8)
avelumab	4 (1,4)
durvalumab	7 (2,5)
ipilimumab	1 (0,35)
tremelimumab	3 (1,1)
durvalumab + tremelimumab	4 (1,4)
nivolumab + ipilimumab	2 (0,7)
nivolumab + urelumab	1 (0,35)
Toxicité spécifique à l'immunothérapie n (%)	
Oui	106 (37,5)
Non	152 (54)
Données manquantes	24 (8,5)
Grade de toxicité spécifique à l'immunothérapie n (%)	
grade < 3	232 (82,3)
grade ≥ 3	23 (8,1)
Données manquantes	27 (9,6)
Thyroïdite induite par l'immunothérapie n (%)	
Oui	45 (16)
Non	211 (74,8)
Données manquantes	26 (9,2)

Anti-PD1 = anticorps anti-Programmed death-1,

Anti-PD-L1 = anticorps anti-Programmed death-ligand 1,

Anti-CTLA-4 = anticorps anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

Les TRO et TCM étaient disponibles pour 273 patients, parmi lesquels 155 (59.8%) présentaient un CBNPC *KRAS*muté, 26 (9.5%) un CBNPC présentant d'autres mutations et 92 (33.5%) un CBNPC de phénotype sauvage.

La SG et la SSP étaient analysables chez 282 patients dont 162 porteurs d'un CBNPC *KRAS*muté (57,4%), 27 porteurs d'une autre mutation (9,6%) et 93 CBNPC non mutés (33%)

Les données de toxicité étaient disponibles pour 258 patients (91,5%) dont 138 patients atteints d'un CBNPC *KRAS*muté (53,4%), 93 d'un CBNPC non muté (36%) et 27 patients (10,5%) porteurs d'un CBNPC arborant une autre mutation.

Pour l'ensemble des patients analysables, les TRO et TCM étaient respectivement de 16,8% et 48,7%.

La SG médiane était de 11,47 mois [IC 95% = 8,64-14,29] et la SSP médiane de 2,92 mois [IC 95% = 2,34-3,51].

On a observé dans la population totale 37,6% de toxicité dont 8,2% de grade ≥ 3 et 16% de thyroïdites de tout grade.

b. Efficacité et toxicité de l'immunothérapie dans les CBNPC avec mutation de *KRAS*

Parmi les patients avec un CBNPC *KRAS*muté, le TRO s'élevait à 18.7% et le TCM à 48.4%.

La SSP médiane chez ces mêmes patients s'élève à 3.09 mois [IC 95% = 2.36-3.82], et la SG médiane atteinte 14.29 mois [IC 95% = 9.64-18.95].

Pour les 5 types de mutation de *KRAS* les plus fréquentes (G12C, G12D, G12V, G12A et G13C), nous avons comparé l'efficacité et la toxicité de l'immunothérapie. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Les TRO et les TCM n'étaient pas différents d'un point de vue statistique. De même, les SSP et SG médianes n'étaient pas différentes entre les différentes mutations, même si la SG médiane atteignait 8,9 mois chez les patients porteurs d'une mutation G12V contre 18,99 mois chez les CBNPC porteurs d'une mutation G13C, et que cette même SG médiane n'est pas atteinte dans le groupe des patients porteurs d'une

mutation de type G12A. De la même façon, les patients long répondeurs, c'est-à-dire ceux ayant une SSP supérieure à 6 mois sont plus nombreux dans le groupe des mutations G12C, G12D et G13C que dans le groupe des mutés G12A et G12V sans qu'il y ait une différence statistiquement significative.

Concernant la toxicité, on ne notait pas non plus de différence significative en termes de fréquence et d'intensité de la toxicité spécifique à l'immunothérapie, tout comme dans la fréquence des cas d'apparition d'une thyroïdite liée à l'immunothérapie.

Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité et de la toxicité des ICI chez les différents sous-types de mutations de *KRAS*

	Type de mutation <i>KRAS</i>					Valeur de p
	G12A (n=15)	G12C (n=69)	G12D (n=25)	G12V (n=24)	G13C (n=11)	
TRO (%)	13,3	18,5	20	18,2	18,2	0,990
TCM (%)	46,7	46,2	52	40,9	54,5	0,932
SSP médiane (mois)	2,66	3,09	3,91	2,69	4,6	0,959
SG médiane (mois)	Non atteinte	11,34	9,76	8,9	18,99	0,592
SSP ≥ 6 mois (%)	20	33,3	32	25	36,4	0,816
SSP ≥ 12 mois (%)	6,7	10,1	20	16,7	18,2	0,643
Toxicité spécifique à l'immunothérapie (%)	53,3	33,3	28	16,7	45,5	0,173
Grade de toxicité spécifique ≥ 3 (%)	6,7	7,2	8	4,2	9,1	0,982
Thyroïdite induite par l'immunothérapie (%)	33,3	18,8	8	12,5	0	0,362

TRO = Taux de Réponse Objective, TCM = Taux de Contrôle de la Maladie, SSP = Survie Sans Progression, SG = Survie globale. SSP ≥ 6 mois = pourcentage de patients n'ayant pas présenté de progression au-delà de 6 mois, SSP ≥ 12 mois = pourcentage de patients n'ayant pas présenté de progression au-delà de 12 mois.

c. Comparaison de l'efficacité et de la toxicité de l'immunothérapie dans les CBNPC avec mutation de KRAS par rapport aux autres CBNPC

Nous avons ensuite comparé l'efficacité et la toxicité des ICI chez les patients porteurs d'un CBNPC *KRAS*Sm par rapport aux patients avec un autre type de CBNPC, à savoir, les CBNPC porteurs d'un autre type de mutation et les CBNPC de phénotype sauvage (non muté). L'ensemble de ces 2 groupes forme celui des patients porteurs d'un CBNPC sans mutation de *KRAS* dans les analyses qui suivent. L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau 4.

Pour l'ensemble des patients avec un CBNPC sans mutation de *KRAS*, le TRO s'élevait à 14.4% et le TCM à 49.2% ; ils n'étaient pas significativement différents de ceux des CBNPC porteurs d'une mutation de *KRAS* (18.7%, OR = 1,37 [IC 95% = 0,71-2,63], p = 0,348 et 48.4%, OR = 0,97 [IC 95% = 0,60-1,57], p = 0,900 pour le TRO et le TCM respectivement).

Parmi ces patients sans mutation de *KRAS*, les patients porteurs d'une autre mutation avaient un TRO de 7,7% et un TCM de 50% respectivement (OR = 2.76, [IC 95% = 0.62-12.35], p = 0,184 et OR = 0.94 [IC 95% = 0.41-2.15], p = 0,879 respectivement) et ceux avec un CBNPC de phénotype sauvage avaient un TRO de 16.3% (OR = 1.18 [IC 95% = 0.60-2.34], p = 0,633) et un TCM de 48,9% (OR = 0.98 [IC 95% = 0.58-1.64], p = 0,936), en comparaison avec les CBNPC *KRAS*Sm.

En matière de survie, les données étaient disponibles pour les 282 patients et il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes de CBNPC. La SSP médiane des patients avec un CBNPC *KRAS*Sm s'élève à 3,09 mois, contre 2,66 mois pour tous les autres patients avec un CBNPC sans mutation de *KRAS* (HR = 0,93 [IC 95% = 0,71-12,21], p = 0.584), 2,66 mois pour les patients avec un CBNPC porteur d'une autre mutation (HR = 1,00 [IC 95% = 0,62-1,60], p = 1,00) et 2,66 mois pour les patients dont la tumeur présente un phénotype sauvage (HR = 0,91 [IC 95% = 0,69-1,6], p = 0,519).

La SG médiane atteint 14,29 mois chez les CBNPC *KRAS*Sm contre 11,14 mois chez tous les autres patients (HR = 0.93 [IC 95% = 0,68-1,29], p = 0.682), 13,04 mois (HR = 1,14 [IC 95% = 0,64-2], p = 0.660) pour les patients porteurs d'autres mutations et

10,97 mois (HR = 0,89 [IC 95% = 0,62-1,24], p = 0.465) chez les patients sauvages. Il n'y avait donc pas de différence significative pour la SG entre ces groupes.

Concernant la toxicité, il semblerait que l'incidence d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était significativement plus élevée chez les patients porteurs d'une autre mutation avec un taux de 55,6% contre 33,3% chez les patients *KRAS*Sm (p=0,03). Cette différence ne se retrouvait pas chez les CBNPC non *KRAS*Sm (43,3%) et les patients de phénotype sauvage (39,8%). Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes de patients concernant la survenue de toxicités de grade 3 ou supérieur.

On ne notait pas non plus de différence significative sur la fréquence des thyroïdites entre les CBNPC *KRAS*Sm et les autres groupes de CBNPC : 16% chez les *KRAS*Sm comparé à 15,8% chez les CBNPC non *KRAS*Sm (p = 0,961), à 14,8% chez les CBNPC porteurs d'une autre mutation (p = 0,871) et à 16,1% chez les patients de phénotype sauvage (p = 0,987).

!

Tableau 4 : Efficacité et toxicité des ICI dans la population des CBNPC KRASm en comparaison avec les autres groupes de patients

	CBNPC KRASm	CBNPC non KRASm	OR ou HR [IC 95]	p	CBNPC avec autres mutations	OR ou HR [IC 95]	p	CBNPC sauvages	OR ou HR [IC 95]	p
TRO (%)	18,7	14,4	OR = 1,37 [0,71-2,63]	0,348	7,7	OR = 2,76 [0,62-12,35]	0,184	16,3	OR = 1,18 [0,6-2,34]	0,633
TCM (%)	48,4	49,2	OR = 0,97 [0,6-1,57]	0,900	50	OR = 0,94 [0,41-2,15]	0,879	48,9	OR = 0,98 [0,58-1,64]	0,936
SSP (mois; [IC 95])	3,09 [2,36-3,82]	2,66 [1,98-3,34]	HR = 0,93 [0,71-1,21]	0,584	2,66 [1,39-3,93]	HR = 1 [0,62-1,6]	1,000	2,66 [1,71-3,62]	HR = 0,91 [0,69-1,21]	0,519
SG (mois; [IC 95])	14,29 [9,64-18,95]	11,14 [7,4-14,9]	HR = 0,93 [0,68-1,29]	0,682	13,04 [7,71-18,37]	HR = 1,14 [0,64-2]	0,660	10,97 [4,74-17,21]	HR = 0,89 [0,62-1,24]	0,465
SSP ≥ 6 mois (%)	30,2	25,8	OR = 1,25 [0,73-2,11]	0,417	25,9	OR = 1,24 [0,49-3,12]	0,649	25,8	OR = 1,25 [0,7-2,21]	0,451
SSP ≥ 12 mois (%)	12,3	11,7	OR = 1,07 [0,52-2,21]	0,863	14,8	OR = 0,81 [0,25-2,58]	0,722	10,8	OR = 1,17 [0,52-2,62]	0,704
Toxicité spécifique à l'immunothérapie (%)	33,3	43,3	OR = 0,65 [0,4-1,06]	0,087	55,6	OR = 0,4 [0,17-0,91]	0,030	39,8	OR = 0,76 [0,45-1,28]	0,300
Grade de toxicité spécifique ≥ 3 (%)	7,4	9,2	OR = 0,793 [0,34-1,86]	0,594	3,7	OR = 2,08 [0,26-16,68]	0,491	10,8	OR = 0,66 [0,28-1,6]	0,362
Thyroïdite induite par l'immunothérapie (%)	16	15,8	OR = 1,02 [0,53-1,94]	0,961	14,8	OR = 1,1 [0,35-3,44]	0,871	16,1	OR = 0,99 [0,5-1,99]	0,987

CBNPC = Cancer bronchique Non à Petites Cellules,
KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus,
OR = Odds Ratio,
HR = Hazard Ratio,
IC = Intervalle de Confiance,
TRO = Taux de Réponse Objective,
TCM = Taux de Contrôle de la Maladie,
SSP = Survie Sans Progression,
SG = Survie globale,
SSP ≥ 6 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 6 mois,
SSP ≥ 12 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 12 mois
KRASm : Groupe des patients porteurs d'une mutation de KRAS,
CBNPC non KRASm : ensemble des patients porteurs d'un CBNPC ne présentant pas de mutations de KRAS, ce groupe rassemble les patients porteurs d'un CBNPC avec autre mutation ou un CBNPC ne présentant pas de mutation détectable, dit « sauvage ».
Les OR et les HR comparent les résultats des CBNPC KRASm avec les autres groupes de CBNPC

d. Rôle de l'expression de PD-L1

1) Résultats de l'analyse de l'expression de PD-L1

L'analyse du statut PD-L1 a pu être réalisée chez 128 patients (45,4%), dont 17 patients du CHU de Toulouse (36.2%) et 111 patients de l'AP-HM (47.2%).

Parmi ces 128 patients, le taux moyen d'expression de PD-L1 était de 19,95% [IC 95% = 14,13-25,77]. Le taux moyen de l'expression de PD-L1 était le suivant dans les différents groupes : 22,13% [IC 95% = 14.66-29.6] parmi les CBNPC avec des mutations de *KRAS*, 17,83% [IC 95% = -5.37-28.23] parmi ceux avec d'autres mutations et 15,65% [IC 95% = 6.11-26.83] parmi ceux de phénotype sauvage. Ces résultats sont résumés, ainsi que la distribution des patients dans les différents groupes en fonction de la négativité ou de la positivité de leur CBNPC (seuil de positivité de 1% vs 50%), dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de l'expression de PD-L1 dans les différents groupes de CBNPC.

	Tous les patients	<i>KRAS</i> m	Autres mutations	Sauvages	Valeur de p
Nombre de patients (n analysés/n total (%))	128/282 (45,4)	85/162 (52,5)	7/27 (26)	36/93 (38,7)	
Taux moyen d'expression du PD-L1 [IC 95%]	19,95 [14,13-25,77]	22,13 [14,66-29,6]	17,83 [-5,37-28,23]	15,65 [6,11-26,83]	
PD-L1 ≥ 1% : n (%)	58 (45,3)	42 (49,5)	2 (28,6)	14 (38,9)	0,420
PD-L1 ≥ 50% : n (%)	25 (19,5)	18 (21,2)	1 (14,3)	6 (16,7)	0,859

PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1,

KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus,

KRASm = tumeurs porteuses d'une mutation de KRAS

Chez l'ensemble des patients testés, 45% des tumeurs étaient positives en ce qui concerne l'expression de PD-L1 pour un seuil à 1% (PD-L1 ≥ 1%) et 19,5% si le seuil était de 50% des cellules tumorales (PD-L1 ≥ 50%). La proportion de patients avec une tumeur positive pour PD-L1 au seuil de 1% n'était pas statistiquement différente entre les groupes de CBNPC : les taux de tumeurs positives étaient de 49,5% chez les CBNPC *KRAS*m, de 28,6% chez les CBNPC porteurs d'une autre mutation et de 38,9% au sein des CBNPC de phénotype sauvage (p = 0,420).

La proportion de patients avec une tumeur positive pour PD-L1 au seuil de 50% n'était pas non plus significativement différente entre ces mêmes groupes avec 21,2% de tumeurs PD-L1 ≥ 1% chez les CBNPC *KRAS*m, 14,3% chez les CBNPC porteurs d'une autre mutation et 16,7% au sein des CBNPC de phénotype sauvage (p = 0,859).

En fonction du sous-type de mutation de *KRAS*, on retrouvait en revanche une différence significative quant à l'expression du PD-L1 chez les différentes mutations comme exprimées dans le tableau 5. Cette différence est présente pour des taux d'expression du PD-L1 supérieurs à 1% ($p = 0,033$) et à 50% ($p = 0,039$). Quel que soit le seuil choisi, les tumeurs porteuses de la mutation G12C avaient le taux de positivité le plus faible. Pour le seuil de 1%, dans un ordre décroissant, les tumeurs exprimant le plus PD-L1 étaient celles porteuses de mutations G12V, G13C, G12D et G12A. Avec un seuil de 50%, les plus positives étaient les tumeurs avec une mutation G12D et G13C, suivies de G12V et G12A.

Tableau 6 : Caractéristiques de l'expression du PD-L1 dans les différents types de mutation de *KRAS*

	G12A	G12C	G12D	G12V	G13C	Valeur de p
Nombre de patients (n analysés/n total (%))	7/15 (46,6)	41/69 (59,4)	12/25 (48)	12/24 (50)	5/11 (45,5)	
Taux moyen d'expression du PD-L1 [IC 95%]	23,43% [-6,91-36,91]	22,98% [3,97-20,76]	22,7% [5,18-76,49]	23,66% [9,34-54,33]	21,18% [-6,54-70,94]	
PD-L1 $\geq 1\%$ n (%)	3 (42,9)	14 (34,1)	7 (58,3)	10 (83,3)	3 (60)	0,033
PD-L1 $\geq 50\%$ n (%)	1 (14,3)	4 (9,8)	5 (41,7)	4 (33,3)	2 (40)	0,039

PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1,

KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus,

*KRASm = tumeurs porteuses d'une mutation de *KRAS*,*

2) Association entre expression de PD-L1 et efficacité/toxicité des ICI

2.1 Dans les différents groupes de CBNPC

2.1.1. Selon la moyenne d'expression

Le tableau 7 représente le taux d'expression moyen du PD-L1 en fonction des données d'efficacité (TRO, TCM, SSP et SG) dans nos différents groupes.

Dans le groupe concernant tous les patients, on notait une tendance, bien que non significative, à un taux d'expression du PD-L1 toujours supérieur dans les tumeurs des patients répondeurs au traitement. Ainsi, chez les patients présentant une RC ou une RP, il s'élevait à 26,73% contre 17,98% chez les patients présentant une maladie stable (MS) ou en progression (MP) ($p = 0,341$). Les patients avec une maladie contrôlée sous traitement par ICI (MS, maladie en RC ou en RP) avaient des tumeurs présentant un taux d'expression moyen du PD-L1 de 24,19% contre 15,25% chez les patients en progression sous ICI ($p = 0,125$). Les patients ayant une SSP

allant au-delà de 6 mois avaient des tumeurs avec un taux d'expression moyen du PD-L1 de 27,6%, à comparer au taux de 17,02% observé dans les tumeurs des patients dont la SSP ne dépassait pas 6 mois.

On retrouvait cette même tendance dans la population des patients porteurs d'un CBNPC *KRAS*^m avec un taux moyen d'expression du PD-L1 à 32,5%, 27,9% et 30% contre 18,75% ($p = 0,244$), 15,23% ($p = 0,138$) et 18,66% ($p = 0,294$) respectivement chez les patients répondeurs (RC ou RP) ou non (MS ou MP), les patients contrôlés (MS, maladie en RC ou en RP) ou non (MP) et les patients ayant une SSP supérieure à 6 mois ou non.

Cette différence non significative n'était pas retrouvée chez les patients avec un CBNPC ne portant pas de mutation de *KRAS*. Le taux moyen d'expression du PD-L1 était en effet de 13,75% chez les patients répondeurs contre 16,56% chez les non répondeurs ($p = 0,898$), de 16,76% chez les patients avec une maladie contrôlée contre 15,29% chez les patients progresseurs ($p = 0,624$) et enfin de 20,45% chez les patients avec maladie stable plus de 6 mois contre 14% chez ceux dont la maladie a progressé avant 6 mois ($p = 0,248$). Parmi ces patients, les tumeurs non mutées (sauvages) présentaient des taux variables, proches entre les patients répondeurs (13,75%) et les non répondeurs (17,89%, $p = 0,824$), plus différents chez les patients avec maladie contrôlée (20,71%) par rapport aux patients progresseurs (13,39%, $p = 0,232$) ou chez les patients avec une SSP supérieure à 6 mois (22,5%) ou non (14,15%, $p = 0,159$) sans que ces différences soient significatives.

2.1.2. En fonction de l'expression de PD-L1 avec un seuil choisi à 1%

Nous avons comparé l'efficacité et la toxicité des ICI chez les patients dont le CBNPC exprime PD-L1 dans au moins 1% des cellules tumorales ou pas (PD-L1 $\geq 1\%$ vs PD-L1 $< 1\%$). Les résultats sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 7 : Association entre taux moyen d'expression du PD-L1 et efficacité des ICI chez les patients porteurs d'un CBNPC

	Tous les patients			KRAS m			Non KRAS (Autres mutations et sauvages)			Autres mutations			Sauvages		
	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p
Réponse objective															
RP + RC	26	26,73	0,341	18	32,5	0,244	8	13,75	0,898	0	NC	NC	8	13,75	0,824
MS + MP	97	17,98		63	18,75		34	16,56		7	NC		27	17,89	
Maladie contrôlée															
RP + RC + MS	63	24,19	0,125	42	27,9	0,138	21	16,76	0,624	4	0	0,229	17	20,71	0,232
MP	60	15,25		39	15,23		21	15,29		3	26,67		18	13,39	
SSP															
≥ 6mois	37	27,16	0,123	26	30	0,294	11	20,45	0,248	1	0	NC	10	22,5	0,159
< 6mois	91	17,02		59	18,66		32	14		6	13,33%		26	14,15	
≥ 12 mois	17	15,06	0,818	12	19,17	0,989	5	5,2	0,631	1	0	NC	4	6,5	0,374
< 12mois	111	20,7		73	22,62		38	17,03		6	13,33%		32	17,72	

PD-L1 moy = Taux d'expression moyen du Programmed Death-Ligand 1,

RP = Réponse partielle,

RC = Réponse complète,

MS = Maladie stable,

MP = Maladie progressive,

SSP = Survie Sans Progression,

p = Valeur de p.

Tableau 8 : Efficacité et toxicité des ICI chez les patients porteurs d'un CBNPC exprimant (PD-L1 $\geq 1\%$) ou non le PD-L1 (PD-L1 $< 1\%$).

	Tous les patients (n = 128)	Patients KRAS m (n = 85)	Patients non KRAS m (n = 43)	Patients sauvages (n = 36)
TRO (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p 23,6 OR = 1,31 [0,55-3,12], p = 0,542	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p 18,8 OR = 0,97 [0,62-4,75], p = 0,97	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p 21,4 OR = 0,87 [0,17-4,43], p = 0,870
	PD-L1 $< 1\%$	19,1	19,2	23,8
TCM (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	58,2 OR = 1,66 [0,81-3,40], p = 0,166	56,3 OR = 1,5 [0,43-5,25], p = 0,526	64,3 OR = 2,92 [0,72-11,90], p = 0,134
	PD-L1 $< 1\%$	45,6	46,2	38,1
SSP (mois; [IC 95%])	PD-L1 $\geq 1\%$	4,86 [0,34-6,39] HR = 0,82 [0,56-1,21], p = 0,321	3,94 [0-9,61] HR = 0,65 [0,32-1,31], p = 0,225	5,52 [0,1-10,94] HR = 0,53 [0,24-1,16], p = 0,109
	PD-L1 $< 1\%$	2,89 [2,04-3,75]	3,22 [2,09-4,35]	3,02 [1,96-4,08]
SG (mois; [IC 95%])	PD-L1 $\geq 1\%$	18,2 [12,83-23,57] HR = 0,66 [0,39-1,09], p = 0,105	13,54 HR = 0,65, [0,27-1,58] p = 0,345	Non atteinte HR = 0,52 [0,20-1,35], p = 0,181
	PD-L1 $< 1\%$	11,14 [7,65-14,63]	11,14 [10,26-12,01]	10,68 [2,64-18,72]
SSP ≥ 6 mois (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	34,5 OR = 1,64 [0,76-1,64], p = 0,207	37,5 OR = 2,64 [0,65-10,73], p = 0,175	42,9 OR = 3,38 [0,74-15,35], p = 0,115
	PD-L1 $< 1\%$	24,3	18,5	18,2
SSP ≥ 12 mois (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	15,5 OR = 1,42 [0,51-3,96], p = 0,499	18,8 OR = 2,89 [0,43-19,49], p = 0,277	21,4 OR = 5,73 [0,53-61,75], p = 0,150
	PD-L1 $< 1\%$	11,4	7,4	4,5
Toxicité spécifique à l'immunothérapie (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	34,5 OR = 0,63 [0,31-1,28], p = 0,199	50 OR = 1,08 [0,31-3,71], p = 0,907	50 OR = 1,2 [0,31-4,59], p = 0,790
	PD-L1 $< 1\%$	45,7	48,1	45,5
Grade de toxicité spécifique ≥ 3 (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	3,4 OR = 0,46 [0,09-2,49], p = 0,370	0 OR = NC	0 OR = NC
	PD-L1 $< 1\%$	7,1	7,4	9,1
Thyroïdite induite par l'immunothérapie (%)	PD-L1 $\geq 1\%$	27,6 OR = 1,84 [0,79-4,30], p = 0,158	50 OR = 8 [1,70-37,67], p = 0,009	50 OR = 10 [1,67-60,00], p = 0,012
	PD-L1 $< 1\%$	17,1	11,1	9,1

KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus, KRASm = tumeurs porteuses d'une mutation de KRAS, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, IC = Intervalle de Confiance, TRO = Taux de Réponse Objective, TCM = Taux de Contrôle de la Maladie, SSP = Survie Sans Progression, SG = Survie globale, IC = Intervalle de Confiance, SSP ≥ 6 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 6 mois, SSP ≥ 12 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 12 mois, PD-L1 $\geq 1\%$ = Taux d'expression du Programmed Death-Ligand 1 $\geq 1\%$.

Parmi la totalité des 123 patients évaluable en ce qui concerne le taux de réponse, le TRO s'élevait à 23,6% chez les PD-L1 ≥ 1 % contre 19,1% chez les PD-L1 < 1 % (OR = 1,31 [IC 95% = 0,55-3,12], p = 0,542) et le TCM à 58,2% contre 45,6% respectivement (OR = 1,66 [IC 95% = 0,81-3,40], p = 0,166).

Cette différence, non statistiquement significative, s'observait dans des proportions similaires dans la population des *KRAS* (81 patients avec données évaluable) avec un TRO à 25,6 % chez les *KRAS* PD-L1 ≥ 1 % versus 19% chez les PD-L1 < 1 % (OR = 1,47 [IC 95% = 0,51-4,20], p = 0,477) et un TCM de 59% versus 45,2% respectivement (OR = 1,74 [IC 95% = 0,72-4,20], p = 0,218).

Chez les patients avec un CBNPC sans mutation de *KRAS* (42 patients avec données évaluable), le TRO s'élevait à 18,8% chez les PD-L1 ≥ 1 % et à 19,2% chez les PD-L1 < 1 % (OR = 0,97 [IC 95% = 0,2-4,75], p = 0,97) et le TCM à 56,3% et 46,2% respectivement (OR = 1,50 [IC 95% = 0,43-5,25], p = 0,523).

Chez les patients porteurs d'autres mutations, l'effectif était seulement de 7 patients dont le statut PD-L1 avait été obtenu (2 positifs et 5 négatifs), ce qui rendait futile une analyse statistique dans ce groupe.

Enfin, chez les patients avec un CBNPC non muté, parmi les 35 patients avec données évaluable, on notait une tendance non significative à une efficacité augmentée en présence de l'expression de PD-L1 avec un TCM à 64,3% chez les PD-L1 ≥ 1 % contre 38,1% chez les PD-L1 < 1 % (OR = 2,92 [IC 95% = 0,72-11,90], p = 0,134). Les TRO étaient proches, respectivement de 21,4% et 23,8% dans les 2 groupes (OR = 0,87 [IC95% = 0,17-4,43], p = 0,870).

Les données de survie étaient disponibles pour les 128 patients dont le statut PD-L1 avait été obtenu. La SSP médiane atteignait 4.86 mois chez les PD-L1 ≥ 1 % contre 2.89 mois chez les PD-L1 < 1 % (HR = 0.82 [IC 95% = 0,56-1,21], p = 0,321) et la SG médiane 18.2 mois et 11.14 mois respectivement (HR = 0.66 [IC 95% = 0,39-1,09] p = 0,105).

Dans le groupe des CBNPC *KRAS*, la SSP médiane était de 4,86 mois pour les patients avec une tumeur PD-L1 ≥ 1 % contre 2.69 mois chez les PD-L1 < 1 % (HR = 0,89 [IC 95% = 0,55-1,44], p = 0,636). La SG médiane était à 18.2 mois et 11.33 mois

(HR = 0,66 [IC 95% = 0,35-1,25], p = 0,207) respectivement, soit une tendance non statistiquement significative.

Chez les patients avec un CBNPC sans mutation de *KRAS*, la SSP médiane atteignait 3,94 mois chez les PD-L1 $\geq 1\%$; 3,22 mois chez les PD-L1 $< 1\%$ (HR = 0,65 [0,32-1,31], p=0,225) et la SG 13,54 mois et 11,14 mois respectivement (HR = 0,65 [0,27-1,58], p = 0,345). Elles ne présentent donc pas de différence significative statistiquement.

Enfin, la SSP médiane chez les patients « sauvages » était de 5,52 mois chez les patients PD-L1 $\geq 1\%$ contre 3,02 mois chez les PD-L1 $< 1\%$ (HR = 0,53 [IC 95% = 0,24-1,16], p = 0,109), soit une tendance non significative. La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe des PD-L1 $\geq 1\%$, elle s'élevait à 10,68 mois chez les patients avec une tumeur PD-L1 $< 1\%$ (HR = 0,52 [IC 95% = 0,20-1,35], p = 0,181).

Concernant la toxicité, on ne retrouvait pas de différence significative au sein des différents groupes quant à la survenue de toxicité et de son intensité selon que le statut PD-L1 soit positif ou négatif. Ainsi, chez l'ensemble des patients, le taux de survenue d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était de 34,5% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 45,7% chez les PD-L1 $< 1\%$ (OR = 0,63, p = 0,199), le taux de toxicité spécifique supérieure ou égale à un grade 3 était de 3,4% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 7,1 chez les PD-L1 $< 1\%$ (OR = 0,46, p = 0,370), le taux de dysthyroïdie rattachée à l'immunothérapie s'élevait à 27,6% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 17,1% chez les PD-L1 $< 1\%$ (OR = 1,84, p = 0,158).

Dans le groupe des CBNPC *KRAS*Sm, le taux de survenue d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était de 28,6% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 44,2% chez les PD-L1 $< 1\%$ (OR = 0,51, p = 0,137), le taux de toxicité spécifique supérieure ou égale à un grade 3 était de 4,8% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 7% chez les PD-L1 $< 1\%$ (OR = 0,67, p = 0,666), le taux de dysthyroïdie rattachée à l'immunothérapie s'élevait à 19% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 20,9% chez les PD-L1 $< 1\%$ (OR = 0,89, p = 0,828).

Dans le groupe des patients porteurs d'un CBNPC non *KRAS*Sm, on retrouvait un taux de dysthyroïdie significativement supérieur chez les patients porteurs d'une tumeur PD-L1 $\geq 1\%$, par rapport à ceux porteurs d'une tumeur PD-L1 $< 1\%$ avec respectivement des taux de 50% et 11,1% (OR = 8, p = 0,009).

Chez les patients non mutés, le taux de survenue d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était de 50% chez les PD-L1 ≥ 1 % contre 45,5% chez les PD-L1 < 1 % (OR = 1,2, p = 0,790), le taux de toxicité spécifique supérieure ou égale à un grade 3 était de 0% chez les PD-L1 ≥ 1 % contre 9,1% chez les PD-L1 < 1 % (p = 0,511), le taux de dysthyroïdie rattachée à l'immunothérapie s'élevait à 50% chez les PD-L1 ≥ 1 % soit significativement plus élevé que chez les PD-L1 < 1 % (9,1%, OR = 10, p = 0,012).

2.1.3 En fonction de l'expression de PD-L1 avec un seuil choisi à 50%

Nous avons comparé l'efficacité et la toxicité des ICI chez les patients dont le CNBPC exprime PD-L1 dans plus de 50% des cellules tumorales ou pas (PD-L1 $\geq 50\%$ vs PD-L1 $< 50\%$)

Les résultats sont notifiés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Efficacité et toxicité des ICI chez les patients porteurs d'un CBNPC exprimant fortement ou non le PD-L1 (seuil 50%)

	Tous les patients (n = 128)	Patients KRASm (n = 85)	Patients non KRAS m (n = 43)	Patients sauvages (n = 36)
	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p
TRO (%)	PD-L1 ≥ 50% 29,2 OR = 1,73 [0,63-4,77], p = 0,287	35,3 OR = 2,36 [0,73-7,66], p = 0,152	14,3 OR = 0,67 [0,07-6,47], p = 0,727	16,7 OR = 0,63 [0,06-6,33], p = 0,694
	PD-L1 < 50% 19,2	18,8	20	24,1
TCM (%)	PD-L1 ≥ 50% 62,5 OR = 1,77 [0,71-4,24], p = 0,221	70,6 OR = 2,72 [0,86-8,62], p = 0,089	42,9 OR = 0,71 [0,14-3,64], p = 0,680	50 OR = 1,07 [0,19-6,22], p = 0,939
	PD-L1 < 50% 48,5	46,9	51,4	48,3
SSP (mois; [IC 95%])	PD-L1 ≥ 50% 5,52 [3,31-7,73] HR = 0,98, p = 0,876	7,09 [4,00-10,19] HR = 0,81 [0,44-1,47], p = 0,479	3,94 [0-12,71] HR = 1,39 [0,60-3,20], p = 0,444	0,53 [0-6,64] HR = 1,51 [0,61-3,76], p = 0,378
	PD-L1 < 50% 3,12 [2,37-3,88]	2,96 [1,62-4,29]	3,22 [2,2-4,24]	3,22 [1,12-5,32]
SG (mois; [IC 95%])	PD-L1 ≥ 50% 14,29 [12,14-16,44] HR = 1,1, p = 0,774	18,07 [13,7-22,44] HR = 0,81 [0,36-1,83], p = 0,609	9,59 [0-23,68] HR = 2,27 [0,82-6,27], p = 0,113	2,72 [0-10,59] HR = 1,97 [0,65-5,99], p = 0,235
	PD-L1 < 50% 14,09 [8,31-19,88]	14,42 [8,45-20,4]	13,7 [9,08-18,33]	11,14 [7,06-15,22]
SSP ≥ 6 mois (%)	PD-L1 ≥ 50% 40 OR = 1,88 [0,75-4,68], p = 0,176	44,4 OR = 2,18 [0,74-6,38], p = 0,156	28,6 OR = 1,2 [0,20-7,30], p = 0,843	33,3 OR = 1,38 [0,21-9,02], p = 0,740
	PD-L1 < 50% 26,2	26,9	25	26,7
SSP ≥ 12 mois (%)	PD-L1 ≥ 50% 8 OR = 0,51 [0,11-2,39], p = 0,393	11,1 OR = 0,71 [0,14-3,59], p = 0,681	0 OR = NC	0 OR = NC
	PD-L1 < 50% 14,6	14,9	13,9	13,33
Toxicité spécifique à l'immunothérapie (%)	PD-L1 ≥ 50% 40 OR = 0,97 [0,40-2,36], p = 0,943	33,3 OR = 0,84 [0,28-2,52], p = 0,756	57,1 OR = 1,49 [0,29-7,63], p = 0,632	50 OR = 1,14 [0,20-6,60], p = 0,881
	PD-L1 < 50% 40,8	37,3	47,2	46,7
Grade de toxicité spécifique ≥ 3 (%)	PD-L1 ≥ 50% 4 OR = 0,67 [0,08-5,86], p = 0,720	5,6 OR = 0,93 [0,10-8,84], p = 0,947	0 OR = NC	0 OR = NC
	PD-L1 < 50% 5,8	6	5,6	6,7
Thyroidite induite par l'immunothérapie (%)	PD-L1 ≥ 50% 32 OR = 1,95 [0,74-5,16], p = 0,177	22,2 OR = 1,19 [0,34-4,21], p = 0,791	57,1 OR = 5,52 [1,00-30,52], p = 0,05	50 OR = 4 [0,64-25,02], p = 0,138
	PD-L1 < 50% 9,4	19,4	19,4	20

KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus, KRASm = tumeurs porteuses d'une mutation de KRAS, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio, IC = Intervalle de Confiance, TRO = Taux de Réponse Objective, TCM = Taux de Contrôle de la Maladie, SSP = Survie Sans Progression, SG = Survie globale, IC = Intervalle de Confiance, SSP ≥ 6 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 6 mois, SSP ≥ 12 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 12 mois, PD-L1 ≥ 50% = Taux d'expression du Programmed Death-Ligand 1 ≥ 50%.

Le TRO s'élevait, pour l'ensemble des patients à 29,2% chez les PD-L1 $\geq$ 50% et à 19,2% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 1,73 [IC 95% = 0,63-4,77], $p = 0,287$) et le TCM à 62,5% et 48,5% respectivement (OR = 1,77 [IC 95% = 0,71-4,24], $p = 0,221$). Dans le groupe des CBNPC porteurs d'une mutation de *KRAS*, le TRO atteignait 35,3% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 18,8% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 2,36 [IC 95% = 0,73-7,66], $p = 0,152$) et le TCM 70,6% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 46,9% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 2,72 [IC 95% = 0,86-8,62], $p = 0,089$).

Concernant les tumeurs sans mutation de *KRAS*, le TRO était de 14,3 % chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 20% pour les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,67 [IC 95% = 0,07-6,47], $p = 0,727$), le TCM atteignait quant à lui 42,9% chez les PD-L1 $\geq$ 50% et 51,4% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,71 [IC 95% = 0,14-3,64], $p = 0,680$).

Chez les patients sauvages, le TRO était de 16,7 % chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 24,1% pour les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,63 [IC 95% = 0,06-6,33], $p = 0,694$), le TCM atteignait quant à lui 50% chez les PD-L1 $\geq$ 50% et 48,3% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 1,07 [IC 95% = 0,19-6,22], $p = 0,939$).

La SSP médiane atteignait, pour l'ensemble des patients, 5,52 mois chez les tumeurs PD-L1 $\geq$ 50% contre 3,12 mois chez les PD-L1 $<$ 50% (HR = 0,96 [IC 95% = 0,59-1,56], $p = 0,876$) et la SG médiane 14,29 mois et 14,09 mois respectivement (HR = 1,10 [IC 95% = 0,58-2,06] $p = 0,774$).

Dans le groupe des CBNPC *KRAS*^m, la SSP médiane était de 7,09 mois pour les patients avec une tumeur PD-L1 $\geq$ 50% contre 2,96 mois chez les PD-L1 $<$ 50% (HR = 0,81 [IC 95% = 0,44-1,47], $p = 0,479$). La SG médiane était à 18,07 mois chez les tumeurs PD-L1 $\geq$ 50% contre 14,42 mois (HR = 0,81 [IC 95% = 0,36-1,83], $p = 0,609$) chez les tumeurs PD-L1 $<$ 50%, soit une différence non significative.

Chez les patients avec un CBNPC sans mutation de *KRAS*, la SSP médiane atteignait 3,94 mois chez les tumeurs PD-L1 $\geq$ 50% et 3,22 mois chez les PD-L1 $<$ 50% (HR = 1,38 [0,60-3,20], $p=0,444$) ; la SG médiane 9,59 mois et 13,7 mois respectivement (HR = 2,27 [0,82-6,27], $p = 0,113$), soit une survie moindre chez les patients avec une tumeur avec expression du PD-L1 $\geq$ 50%, mais cette différence est non statistiquement significative.

La SSP médiane chez les patients de phénotype « sauvage » était de 0,53 mois chez les patients PD-L1 $\geq$ 50% contre 3,22 mois chez les PD-L1 $<$ 50% (HR = 1,51 [IC 95% = 0,61-3,76], p = 0,378). La SG médiane atteignait 2,72 mois chez les CBNPC non mutés avec PD-L1 $\geq$ 50% contre 11,14 mois chez les non mutés avec PD-L1 $<$ 50% (HR = 1,97 [IC 95% = 0,65-5,99], p = 0,235).

Concernant la toxicité, chez l'ensemble des patients, le taux de survenue d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était de 40% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 40,8% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,97 [IC 95% = 0,40-2,36], p = 0,943), le taux de toxicité spécifique supérieure ou égale à un grade 3 était de 4% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 5,8 chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,67 [IC 95% = 0,08-5,86], p = 0,720), le taux de dysthyroïdie rattachée à l'immunothérapie s'élevait à 32% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 19,4% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 1,95 [IC 95% = 0,74-5,16], p = 0,177).

Dans le groupe des CBNPC *KRAS*^m, le taux de survenue d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était de 33,3% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 37,3% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,84 [IC 95% = 0,28-2,52], p = 0,756), le taux de toxicité spécifique supérieure ou égale à un grade 3 était de 5,6% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 6% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 0,93 [IC 95% = 0,10-8,84], p = 0,947), le taux de dysthyroïdie rattachée à l'immunothérapie s'élevait à 22,2% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 19,4% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 1,19 [IC 95% = 0,34-4,21], p = 0,791).

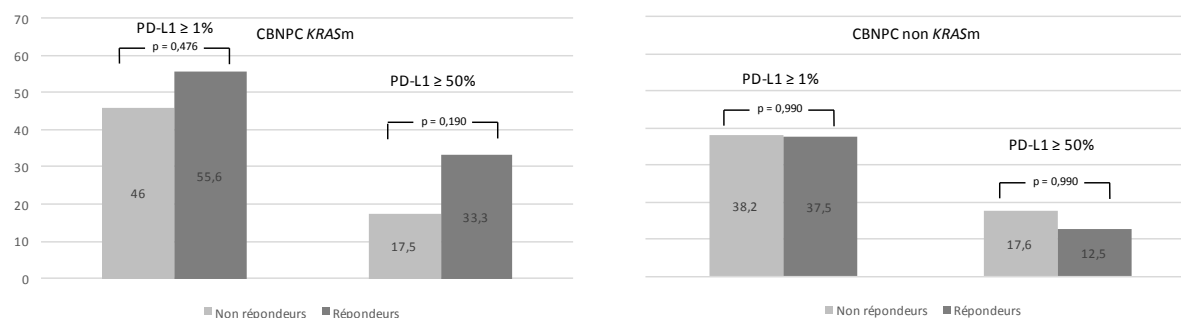
Dans le groupe des patients présentant un CBNPC non *KRAS*^m, on relevait un taux de survenue d'une toxicité spécifique liée aux ICI chez 57,1% des patients dont la tumeur exprime fortement le PD-L1 contre 47,2% chez ceux avec un taux d'expression inférieur à 50% (OR = 1,49 [IC 95% = 0,29-7,63], p = 0,632). Il existait significativement plus de dysthyroïdie liée à l'immunothérapie chez les patients avec une tumeur exprimant fortement le PD-L1 par rapport à ceux dont la tumeur avait un taux d'expression du PD-L1 inférieur à 50% avec des taux de 57,1% et 19,4% respectivement (OR = 5,52 [IC 95% = 1-30,52], p = 0,050).

Chez les patients porteurs de CBNPC non mutés, le taux de survenue d'une toxicité spécifique à l'immunothérapie était de 50% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 46,7% chez les PD-L1 $<$ 50% (OR = 1,14 [IC 95% = 0,20-6,60], p = 0,881), le taux de toxicité spécifique supérieure ou égale à un grade 3 était de 0% chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 6,7% chez les PD-L1 $<$ 50% (p = 0,99), le taux de dysthyroïdie rattachée à

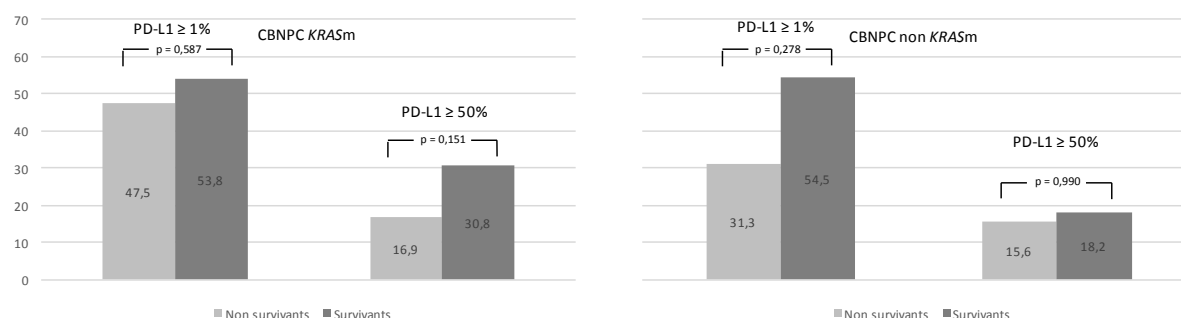
l'immunothérapie s'élevait à 50% chez les PD-L1 $\geq 50\%$ et à 20% chez les PD-L1 $< 50\%$ (OR = 4 [IC 95% = 0,64-25,02], $p = 0,138$).

Figure 12 : Comparaison de l'efficacité des ICI en fonction du taux d'expression de PD-L1

Taux de réponse objective



Survie sans progression ≥ 6 mois



2.2 Dans le groupe des CBNPC *KRASm* en fonction des différents types de mutation

Parmi les patients *KRASm*, nous avons analysé la corrélation entre l'expression du PD-L1 parmi les 5 mutations les plus fréquentes et l'efficacité de l'immunothérapie (77 parmi les 85 CBNPC *KRASm* avec données disponibles concernant l'expression de PD-L1). Ainsi, concernant la mutation G12C, la plus fréquente, il semblait exister une tendance non significative à une plus faible expression du PD-L1 au niveau des tumeurs des patients tirant un bénéfice de l'immunothérapie. Le taux moyen d'expression du PD-L1 s'élève à 3,57% au sein des tumeurs des patients répondeurs contre 14,91 au sein de celles des non répondeurs ($p = 0,257$). Cette tendance est identique chez les patients obtenant un contrôle de la maladie puisqu'on retrouve un

taux moyen d'expression du PD-L1 de 8,94% dans les tumeurs avec mutation G12C des patients avec une maladie contrôlée alors qu'il est de 16,24% chez ceux qui progressent ($p = 0,460$). Chez ces mêmes patients, ces taux étaient de 0,83% chez les patients avec une SSP au-delà de 12 mois contre 14,34% ($p = 0,266$) chez ceux où elle était inférieure à 12 mois.

Concernant la mutation G12V, on note une tendance inverse. En effet, Le taux moyen d'expression du PD-L1 s'élève à 58,33% au sein des tumeurs des patients répondeurs contre 14,63% au sein de celles des non répondeurs ($p = 0,133$) ; à 38,71% au sein des tumeurs des patients ayant une maladie contrôlée contre 5,25% chez les progressateurs ($p = 0,073$). Ces mêmes tumeurs avec une mutation de type G12V avait un taux moyen d'expression du PD-L1 significativement plus élevé chez les patients bénéficiant d'une SSP supérieure à 6 mois (67,5% versus 14% respectivement, $p = 0,016$). Pour les patients survivant au-delà de 12 mois, on observait sur les tumeurs avec mutation de type G12V un taux moyen d'expression du PD-L1 à 50% contre seulement 28,2% chez celles des patients avec une SSP inférieure à 12 mois.

Les résultats concernant les autres types de mutation sont répertoriés dans le tableau 10.

Dans ces mêmes groupes de types de mutation, nous avons évalué la réponse, la survie et la toxicité chez les patients porteurs d'une tumeur présentant une expression du PD-L1 supérieure à 1% ($\text{PD-L1} \geq 1\%$) (tableau 11 A.) et celles présentant un taux d'expression supérieur à 50% ($\text{PD-L1} > 50\%$) (tableau 11 B.).

Les CBNPC présentant une mutation de type G12V exprimant le PD-L1 et a fortiori l'exprimant fortement, bénéficient de taux de réponse (données disponibles pour 11 patients parmi les 12) et d'une survie (données disponibles pour les 12 patients) supérieure à ceux ne l'exprimant pas, mais ces différences sont non statistiquement significatives. Ainsi, dans ce groupe, on n'obtenait pas de réponse objective ou de contrôle de la maladie alors que le TRO était de 33,3% et le TCM de 77,8% pour les tumeurs exprimant le PD-L1. Pour celles l'exprimant fortement ($\text{PD-L1} \geq 50\%$), les TRO et TCM atteignaient respectivement 66,7% et 100% contre 12,5% ($\text{OR} = 14$ [IC 95% = 0,58-338,78], $p = 0,105$) et 50% respectivement concernant les tumeurs avec un $\text{PD-L1} < 50\%$. La médiane de SSP était, dans ce groupe, de 5,32 mois pour les

tumeurs exprimant le PD-L1 contre 1,64 mois pour celles ne l'exprimant pas (HR = 0,19 [IC 95% = 0,03-1,36], p = 0,097) et la médiane de SG de 18,07 mois pour les PD-L1 $\geq$ 1% contre 4,96 mois pour les PD-L1 < 1% (HR = 0,23 [IC 95% = 0,02-2,60], p = 0,237). Cette tendance, qui n'est pas statistiquement significative, est superposable en ce qui concerne les CBNPC avec mutation de G12V fortement expresseurs de PD-L1 puisque les médianes de SSP atteignent 7,10 mois chez eux contre 2,69 mois pour les tumeurs avec un taux d'expression < 50% (HR = 0,37 [IC 95% = 0,09-1,63], p = 0,189).

Les CBNPC porteurs d'une mutation de type G12D, quand elle est associée à une expression du PD-L1, bénéficient d'un meilleur taux de réponse et d'une meilleure survie (données disponibles pour les 12 patients), sans que cette différence soit statistiquement significative. Ainsi, le TCM pour les CBNPC PD-L1 $\geq$ 1% atteint 71,4% versus 40% chez les PD-L1 < 1% (OR = 3,75 [IC 95% = 0,33-42,47], p = 0,286). La médiane de SSP atteint 10,38 mois chez les PD-L1 $\geq$ 1% contre 3,91 mois chez les PD-L1 < 1% (HR = 0,41 [IC 95% = 0,09-1,86], p = 0,245) et la médiane de SG atteint 19,25 mois chez les PD-L1 $\geq$ 1% contre 8,41 mois chez les PD-L1 < 1% (HR = 0,22 [IC 95% = 0,02-2,12], p = 0,189). Pour ces CBNPC mutés G12D et fortement expresseurs du PD-L1, la tendance n'est pas visible en matière de réponse avec des taux similaires mais se présente en termes de médiane de SSP puisque celle-ci atteint 10,38 mois chez les PD-L1 $\geq$ 50% contre 4,80 mois chez les PD-L1 < 50% (HR = 0,79 [IC 95% = 0,18-3,41], p = 0,752).

Le cas de la mutation de type G12C est inverse puisque l'expression de PD-L1 dans ces types de tumeurs *KRAS*^m et sa forte expression semblent associées à de moins bonnes réponse (données disponibles pour 39 patients parmi les 41 patients) et survie (données disponibles pour les 41 patients). Les TRO et TCM dans la population des CBNPC avec mutations de G12C et expresseurs du PD-L1 atteignent 7,7% et 38,5% respectivement contre 23,1% (OR = 0,28 [IC 95% = 0,03-2,56], p = 0,261) et 50% (OR = 0,63 [IC 95% = 1,16-2,43], p = 0,497) respectivement lorsqu'il n'y a pas d'expression de PD-L1 dans ces mêmes tumeurs.

La médiane de SG s'élevait à 8,21mois dans la population des CBNPC porteurs d'une mutation de type G12C exprimant le PD-L1 contre 11,34 mois chez ceux ne l'exprimant pas (HR = 1,09 [IC 95% = 0,47-2,53], p = 0,842).

Lorsque le PD-L1 était fortement exprimé, le TRO était de 0% et le TCM de 25% contre 20 % et 48,6% (OR = 0,35 [IC 95% = 0,03-3,73], $p = 0,387$) respectivement chez les PD-L1 < 50%. Dans ce même groupe, la médiane de SG était statistiquement significativement inférieure dans le groupe des PD-L1 $\geq 50\%$ puisqu'elle y atteignait 0,56 mois contre 11,36 mois chez les PD-L1 < 50% (HR = 3,34 [IC 95% = 1,13-9,84], $p = 0,029$).

Concernant la toxicité, on ne notait pas de différence significative dans ces mêmes groupes de CBNPC en fonction de l'expression du PD-L1. Les résultats sont visibles dans les tableaux 11 A. et 11 B.

Enfin, nous avons résumé dans la figure 13 les taux de réponse et de survie ≥ 6 mois en fonction du taux d'expression de PD-L1 dans les différents sous-groupes de mutation de *KRAS*.

Tableau 10 : Association entre taux moyen d'expression du PD-L1 et efficacité des ICI chez les patients porteurs d'un CBNPC KRASm selon les différentes mutations

	G12A (n = 7)			G12C (n = 41)			G12D (n = 12)			G12V (n = 12)			G13C (n = 5)		
Réponse objective	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p	n	PD-L1 moy (%)	p
RP + RC	2	50	0.095	7	3,57	0,257	3	35	0,864	3	58,33	0,133	1	0	0,400
MS + MP	5	1		32	14,91		9	42,78		8	14,63		4	40,25	
Maladie contrôlée															
RP + RC + MS	4	25	0,629	18	8,94	0,460	7	42,86	0,755	7	38,71	0,073	3	53,3	0,400
MP	3	1,67		21	16,24		5	30		4	5,25		2	0,5	
SSP															
≥ 6mois	2	10	0,857	12	11,25	0,919	4	43,75	0,683	4	67,5	0,016	2	45	0,800
< 6 mois	5	17		29	12,83		8	39,38		8	14		3	23,67	
≥ 12 mois	1	20	0,571	6	0,83	0,266	2	52,5	0,364	2	50	0,273	1	0	0,400
< 12mois	6	14,17		35	14,34		10	38,5		10	28,2		4	40,25	

PD-L1 moy = Taux d'expression moyen du Programmed Death-Ligand 1,

RP = Réponse partielle,

RC = Réponse complète,

MS = Maladie stable,

MP = Maladie progressive,

SSP = Survie Sans Progression,

p = Valeur de p.

Tableau 11 : Association entre l’expression du PD-L1 et efficacité et toxicité des ICI chez les patients porteurs d’un CBNPC KRASm selon les différentes mutations

A. Chez les patients expresseurs du PD-L1 (PD-L1 ≥ 1%) contre les non expresseurs (PD-L1 < 1%)

	G12A (n =7)		G12C (n = 39)		G12D (n = 12)		G12V (n = 11)		G13C (n = 5)	
	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p	
TRO (%)	PD-L1 ≥ 1%	66,7	7,7	OR = 0,28 [0,03-2,60], p = 0,261	28,6	OR = 1,6 [0,10-24,70], p = 0,736	33,3	OR = NC	0	OR = NC
	PD-L1 < 1%	0	23,1		20		0		50	
TCM (%)	PD-L1 ≥ 1%	66,7	38,5	OR = 0,63 [0,16-2,43], p = 0,497	71,4	OR = 3,75 [0,33-42,47], p = 0,286	77,8	OR = NC	66,7	OR = 2 [0,05-78,25], p = 0,711
	PD-L1 < 1%	50	50		40		0		50	
SSP (mois; [IC 95%])	PD-L1 ≥ 1%	12,72	2,96 [0,43-5,49]	HR = 1,24 [0,62-2,49], p = 0,547	10,38 [0,82-19,95]	HR = 0,41 [0,09-1,86], p = 0,245	5,32 [2,21-8,43]	HR = 0,19 [0,03-1,36], p = 0,097	4,6 [0,50-8,70]	HR = 1,8 [0,18-17,92], p = 0,615
	PD-L1 < 1%	1,74	2,73 [0,89-5,49]		3,91 [0,52-7,3]		1,64		1,18	
SG (mois; [IC 95%])	PD-L1 ≥ 1%	NC	8,21 [0-17,91]	HR = 1,09 [0,47-2,54], p = 0,842	19,25	HR = 0,22 [0,02-2,12], p = 0,189	18,07 [12,29-23,85]	HR = 0,23 [0,02-2,60], p = 0,237	NC	HR = NC
	PD-L1 < 1%	NC	11,34 [6,26-16,41]		8,41 [0,26-16,56]		4,96		NC	
SSP ≥ 6 mois (%)	PD-L1 ≥ 1%	33,3	28,6	OR = 0,95 [0,23-3,95], p = 0,944	42,9	OR = 3,0 [0,21-42,62], p = 0,417	40	OR = NC	33,3	OR = 0,5 [0,01-19,56], p = 0,711
	PD-L1 < 1%	25	29,6		20		0		50	
SSP ≥ 12 mois (%)	PD-L1 ≥ 1%	33,3	7,1	OR = 0,34 [0,04-3,22], p = 0,346	28,6	OR = NC	20	OR = NC	0	OR = NC
	PD-L1 < 1%	0	18,5		0		0		50	
Toxicité spécifique à l'immunothérapie (%)	PD-L1 ≥ 1%	33,3	21,4	OR = 0,40 [0,09-1,76], p = 0,224	42,9	OR = 1,13 [0,11-11,60], p = 0,921	20	OR = 0,25 [0,01-5,99], p = 0,392	33,3	OR = NC
	PD-L1 < 1%	100	40,7		40		50		0	
Grade de toxicité spécifique ≥ 3 (%)	PD-L1 ≥ 1%	0	0	OR = NC	14,3	OR = NC	10	OR = NC	0	OR = NC
	PD-L1 < 1%	0	11,1		0		0		0	
Thyroïdite induite par l'immunothérapie (%)	PD-L1 ≥ 1%	33,3	21,4	OR = 0,96 [0,20-4,57], p = 0,954	14,3	OR = NC	10	OR = 0,11 [0,01-3,53], p = 0,213	0	OR = NC
	PD-L1 < 1%	50	22,2		0		50		0	

B. Chez les patients fortement exprimés du PD-L1 (PD-L1 ≥ 50%) contre les autres (PD-L1 < 50%)

	G12A (n = 7)		G12C (n = 39)		G12D (n = 12)		G12V (n = 11)		G13C (n = 5)	
	HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p		HR ou OR [IC 95%], Valeur de p	
TRO (%)	PD-L1 ≥ 50%	100	OR = NC		20	OR = 0,63 [0,04-9,65], p = 0,736	66,7	OR = 14 [0,58-338,78], p = 0,105	0	OR = NC
	PD-L1 < 50%	16,7			28,6		12,5		33,3	
TCM (%)	PD-L1 ≥ 50%	100	OR = NC		60	OR = 1,13 [0,11-11,60], p = 0,921	100	OR = NC	100	OR = NC
	PD-L1 < 50%	50			57,1		50		33,3	
SSP (mois; [IC 95%])	PD-L1 ≥ 50%	NC	HR = NC		0,46 [0,33-0,60]	HR = 0,79 [0,18-3,41], p = 0,752	7,10 [0,85-13,43]	HR = 0,37 [0,09-1,63], p = 0,189	4,6	HR = 0,93 [0,13-6,88], p = 0,946
	PD-L1 < 50%	NC			3,12 [1,67-4,57]		2,69 [0,87-4,52]		2,04 [0,67-3,4]	
SG (mois; [IC 95%])	PD-L1 ≥ 50%	NC	HR = NC		0,56 [0-2,46]	HR = 3,34 [1,13-9,84], p = 0,029	NC	HR = 0,29 [0,03-3,13], p = 0,310	NC	HR = NC
	PD-L1 < 50%	NC			11,36 [4,19-18,48]		18,07 [12,02-24,12]		NC	
SSP ≥ 6 mois (%)	PD-L1 ≥ 50%	0	OR = NC		25	OR = 0,79 [0,07-8,43], p = 0,844	75	OR = 21 [0,96-458,84], p = 0,053	50	OR = 2 [0,05-78,25], p = 0,711
	PD-L1 < 50%	33,3			29,7		12,5		33,3	
SSP ≥ 12 mois (%)	PD-L1 ≥ 50%	0	OR = NC		0	OR = NC	25	OR = 2,33 [0,11-50,98], p = 0,590	0	OR = NC
	PD-L1 < 50%	16,7			16,2		12,5		33,3	
Toxicité spécifique à l'immunothérapie (%)	PD-L1 ≥ 50%	0	OR = NC		0	OR = 0,89 [0,09-9,16], p = 0,921	25	OR = 1 [0,06-15,99], p = 1	50	OR = NC
	PD-L1 < 50%	83,3			37,8		25		0	
Grade de toxicité spécifique ≥ 3 (%)	PD-L1 ≥ 50%	0	OR = NC		0	OR = NC	0	OR = NC	0	OR = NC
	PD-L1 < 50%	0			8,1		12,5		0	
Thyroidite induite par l'immunothérapie (%)	PD-L1 ≥ 50%	0	OR = NC		0	OR = NC	25	OR = 2,33 [0,11-50,98], p = 0,590	0	OR = NC
	PD-L1 < 50%	50			24,3		12,5		0	

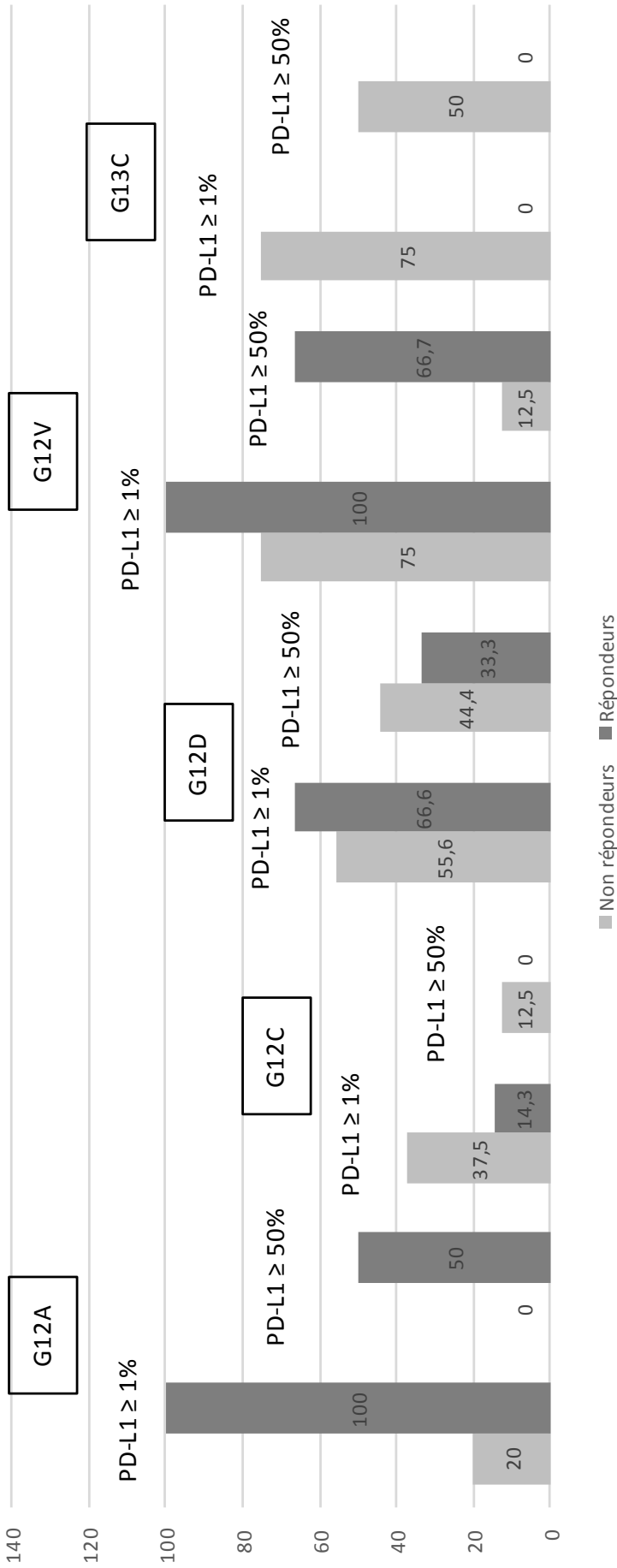
KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Virus,
OR = Odds Ratio,
IC = Intervalle de Confiance,
TCM = Taux de Contrôle de la Maladie,
SG = Survie globale,

SSP ≥ 6 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 6 mois,
SSP ≥ 12 mois = pourcentage de patients non progressseurs au-delà de 12 mois,
PD-L1 ≥ 1% = Taux d'expression du Programmed Death-Ligand 1 ≥ 1%,
PD-L1 ≥ 50% = Taux d'expression du Programmed Death-Ligand 1 ≥ 50%.

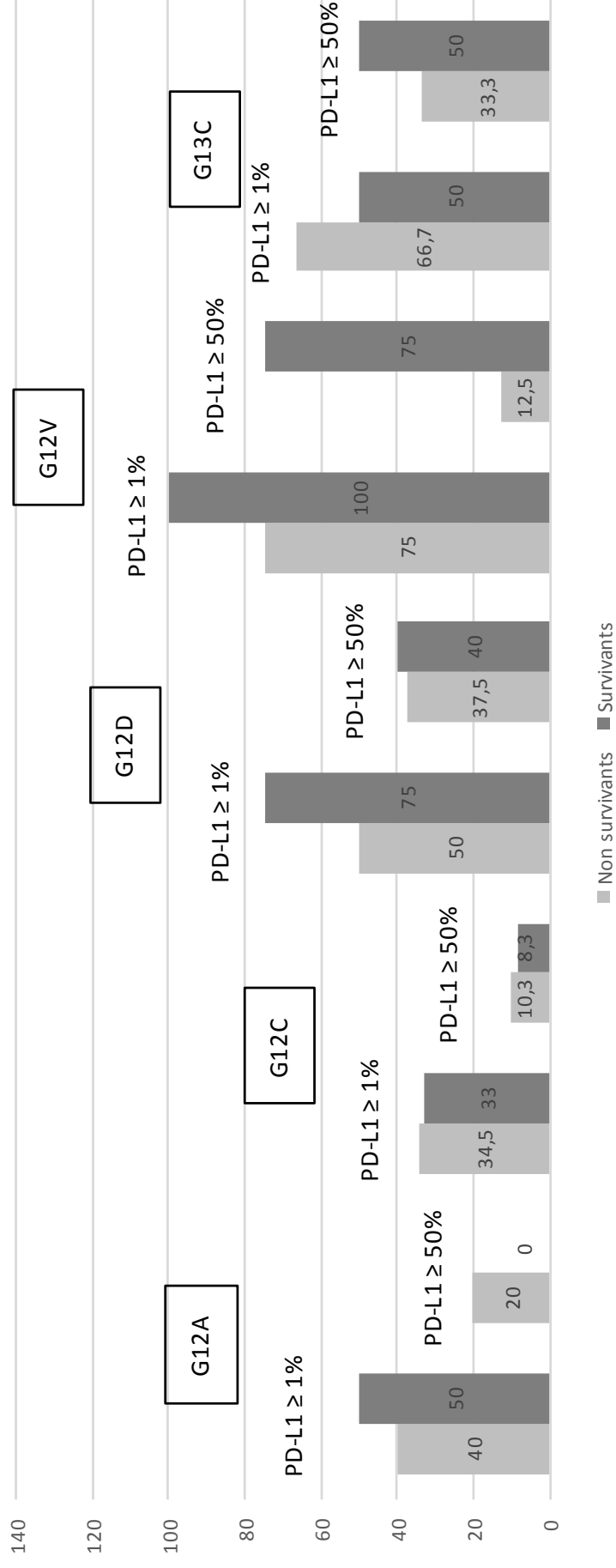
KRASm = tumeurs porteuses d'une mutation de KRAS,
HR = Hazard Ratio,
TRO = Taux de Réponse Objective,
SSP = Survie Sans Progression,
IC = Intervalle de Confiance,

Figure 13 : Efficacité des ICI en fonction du taux d'expression du PD-L1 dans les CBNPC *KRAS*m selon les différents types de mutations de *KRAS*

A. Pourcentage de répondeurs et non répondeurs



B. Pourcentage de survivants ou de non survivants ≥ 6 mois



Discussion

a. Résumé des résultats

Cette étude rétrospective sur une large cohorte de 282 patients atteints de CBNPC ayant reçu un traitement par immunothérapie et dont la tumeur a été analysée en biologie moléculaire avait pour but de vérifier si les traitements par ICI étaient plus efficaces dans les CBNPC *KRAS*^m que dans les autres CBNPC. Nos résultats ont montré que les taux de réponse ainsi que les SSP et SG ne sont pas statistiquement différents dans la population des 162 patients porteurs d'un CBNPC avec une mutation de *KRAS* que dans les autres CBNPC. Par ailleurs, la toxicité des ICI est également tout-à-fait comparable entre les patients avec un CBNPC avec ou sans mutation de *KRAS*.

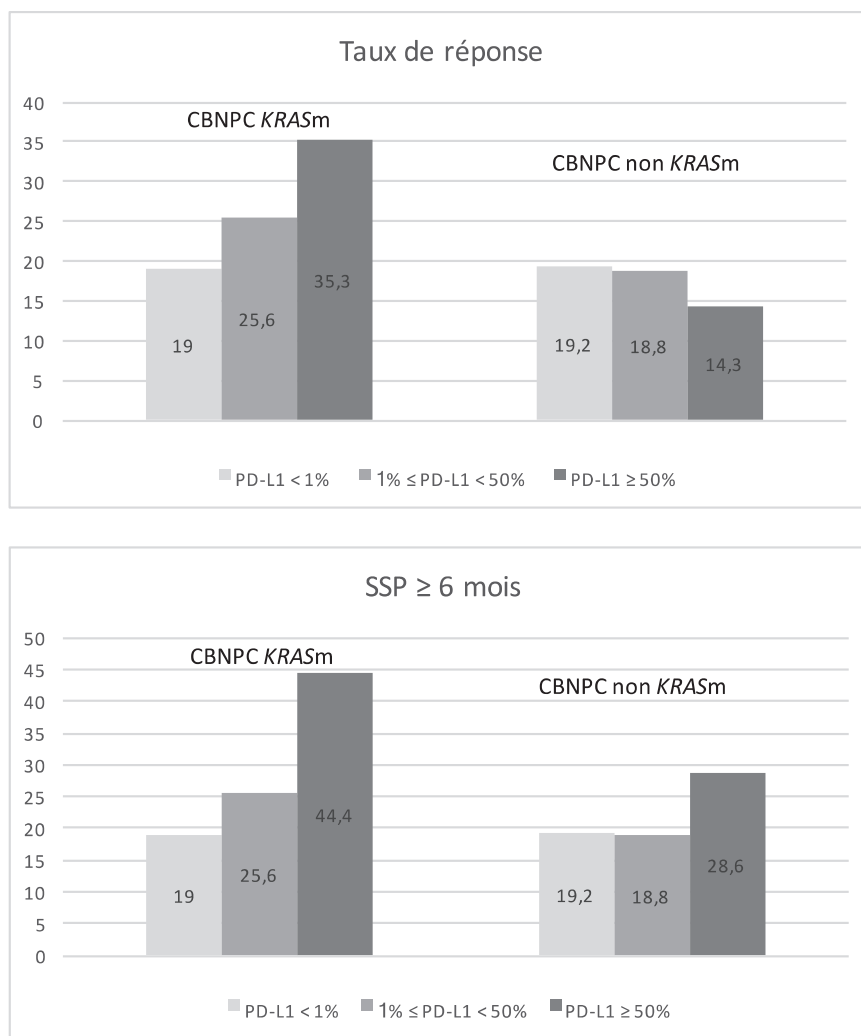
Nous avons également investigué le rôle de l'expression de PD-L1 dans l'efficacité des ICI. Nous avons pu analyser l'expression de PD-L1 dans 45% des tumeurs. Tant la moyenne d'expression que le taux de tumeurs positives avec seuil de détection à 1% ou à 50% étaient supérieurs dans le groupe des CBNPC avec mutation de *KRAS* comparé aux CBNPC sauvages ou avec une autre mutation, mais ceci n'était pas statistiquement significatif. Le taux moyen d'expression de PD-L1 était de 22,13% dans le groupe des CBNPC *KRAS*^m contre 15,65 % pour les CBNPC de phénotype sauvage. Avec un seuil de positivité à 50%, on peut noter également une tendance à une plus grande proportion de forts expresseurs du PD-L1 dans le groupe des CBNPC *KRAS*^m puisqu'elle atteint 21,2% dans ce groupe contre 16,7% dans celui des CBNPC non mutés.

Les taux moyens d'expression de PD-L1 étaient très variables entre les différents sous-types de mutation de *KRAS*. En effet, le sous-type G12V exprime plus fréquemment et plus fortement le PD-L1 que les autres sous-types et à l'inverse, le sous-type G12C, semble exprimer moins fréquemment et moins intensément le PD-L1. Ces données indiquent potentiellement que les différents types de mutations de *KRAS* auraient des conséquences différentes en termes d'immunogénicité. Néanmoins, ils se basent sur de petits effectifs de patients et devraient être validés sur d'autres cohortes de patients.

Au total, il reste donc difficile d'établir un lien très clair et très robuste entre l'expression du PD-L1, qu'elle soit qualitative ou quantitative, et entre la réponse et la survie sans progression ou globale des CBNPC sous ICI. Nous observons néanmoins, chez les patients avec un CBNPC *KRAS*Sm, des chiffres supérieurs mais une différence non statistiquement significative, pour une meilleure efficacité en cas de positivité de l'expression de PD-L1 et ce, davantage avec un seuil de positivité plus élevé. En effet, le TRO atteint, dans les tumeurs négatives pour PD-L1, 19,1% contre 25,6% chez les tumeurs exprimant le PD-L1 (PD-L1 $\geq$ 1%) et contre 29,2% chez celles l'exprimant intensément (PD-L1 $\geq$ 50%). Dans la population des CBNPC *KRAS*Sm, cette différence semble même plus importante (TRO = 19% pour les CBNPC *KRAS*Sm qui sont PD-L1 < 1%, 25,6% chez les PD-L1 $\geq$ 1% et 35,3% chez les PD-L1 $\geq$ 50%). Nous avons illustré cette tendance dans la figure 14.

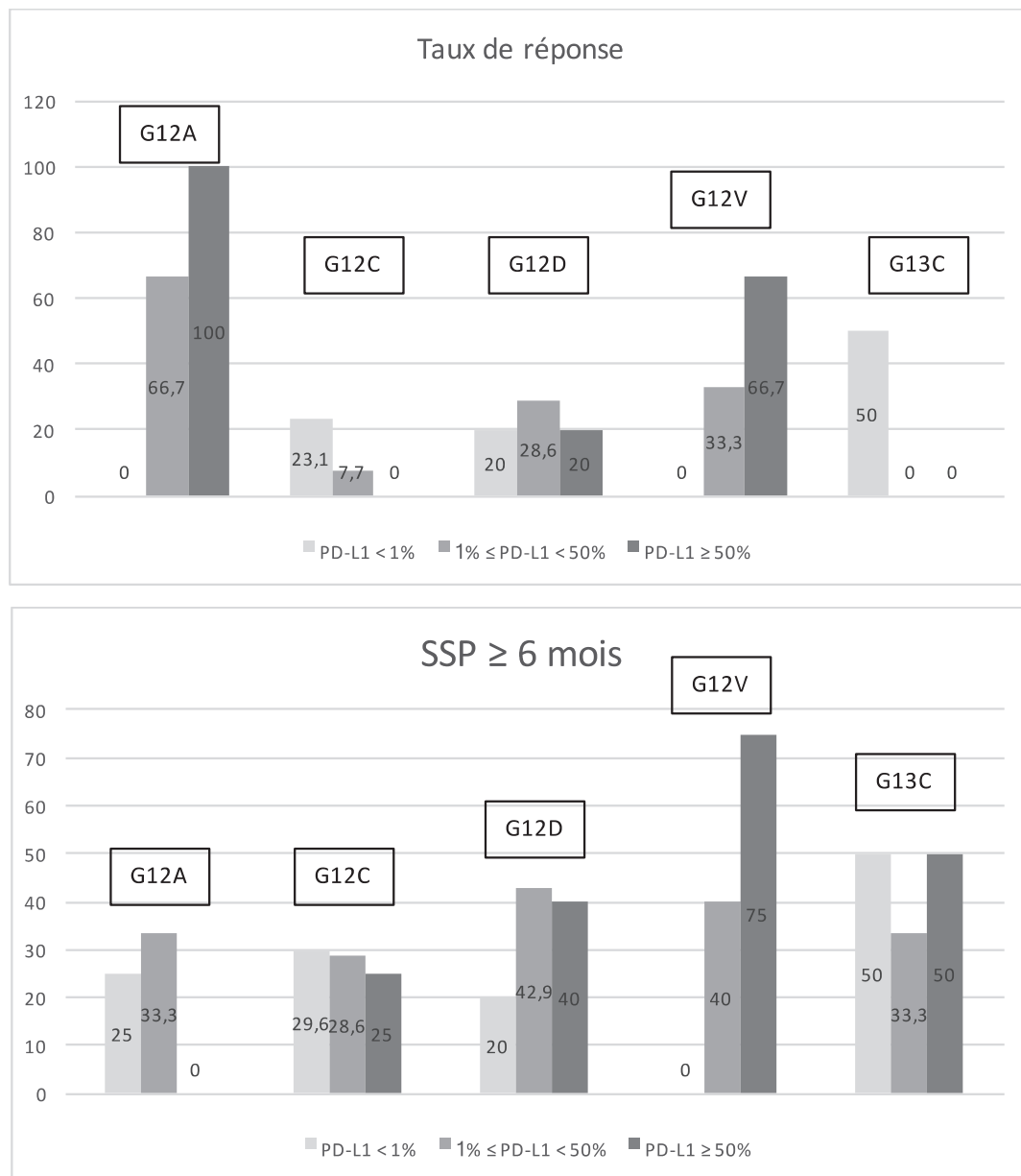
Cette différence n'est pas observée dans les CBNPC non *KRAS*Sm, notamment dans le sous-groupe des CBNPC de phénotype sauvage, dans lequel au contraire, il y a moins de répondeurs lorsque PD-L1 est exprimé.

Figure 14 : Taux de réponse et survie dans la population des CBNPC *KRAS* en comparaison aux CBNPC non mutés *KRAS* en fonction de l'expression de PD-L1



Au sein des CBNPC *KRAS*m, l'association entre l'expression de PD-L1 et une meilleure efficacité de l'immunothérapie est très variable selon les types de mutations et ce y compris le sens de la tendance. En effet, les mutations de type G12A et G12D semblent présenter un bénéfice en termes de réponse lorsque PD-L1 est exprimé, et plus encore lorsqu'il l'est fortement. Concernant la mutation la plus fréquemment rencontrée, G12C, il semble que cette tendance soit inverse. Il est difficile de conclure pour les 2 derniers types de mutations (G12V et G13C). La figure 15 reprend ces données.

Figure 15 : Taux de réponse et survie dans la population des CBNPC *KRAS* dans les différents types de mutations en fonction de l'expression de PD-L1



b. Comparaison avec la littérature

Globalement, les taux de réponse à l'immunothérapie et les données de survie sans progression de nos patients étaient comparables aux données disponibles dans les essais randomisés ayant évalué différents ICI actuellement publiés. En considérant que la très grande majorité des patients concernée par notre étude a été traitée par du nivolumab et ce, en 2^{ème} ligne thérapeutique, nous pouvons ainsi comparer nos données d'efficacité avec celles de l'essai Checkmate 057²⁵. Ainsi, le TRO dans la population globale atteint 16,8% dans notre étude contre 19% dans l'essai Checkmate 057. La médiane de survie sans progression s'établit dans notre population totale à 2,69 mois contre 2,3 mois dans celle de l'essai Checkmate 057. En matière de survie globale, celle-ci atteint 11,47 mois dans notre population totale contre 12,2 mois dans celle de ce même essai.

Les analyses de sous-groupes non planifiées des études OAK²⁷ (évaluant l'atezolizumab, un anticorps anti PD-L1) et Checkmate 057²⁵ indiquaient que les CBNPC *KRAS*Sm bénéficieraient d'avantage que les autres CBNPC des ICI. Dans l'essai OAK, la population de CBNPC *KRAS*Sm, ne représentant que 7% de l'effectif total, soit 59 patients (statut *KRAS* connu pour seulement 31% des patients) avait une médiane de SG à 17,2 mois contre 13,8 mois sous ICI dans le groupe des CBNPC non mutés *KRAS*. Le bénéfice de l'ICI était supérieur pour les CBNPC *KRAS*Sm avec un HR pour la SG avec ICI versus chimiothérapie à 0.71 (IC95% = 0.38-1.35) contre un HR à 0.83 (IC 95% = 0.58-1.18) pour les autres CBNPC. Dans Checkmate 057, le groupe des CBNPC *KRAS*Sm présentait un HR pour la SG sous ICI versus chimiothérapie de 0.52 (IC 95% = 0.29-0.95) contre un HR de 0.98 (IC 95% = 0.66-1.48) pour les CBNPC sans mutation de *KRAS* mais on ne dénombrait que 11% de CBNPC porteurs d'une mutation de *KRAS* dans l'essai Checkmate 057 avec un total de 62 CBNPC *KRAS*Sm contre 57,4% dans notre étude et le statut mutationnel n'était pas connu pour 21% des patients de l'étude.

Dans notre étude observationnelle, basée sur une beaucoup plus large série comprenant 162 patients avec un CBNPC *KRAS*Sm, l'efficacité des ICI, pour ce qui est du TRO et de la PFS est semblable dans les CBNPC *KRAS*Sm et dans les autres CBNPC. Nos données ne confirment donc pas celles des analyses non planifiées des essais OAK²⁷ et Checkmate 057²⁵ et indiquent que le groupe des CBNPC *KRAS*Sm tire un bénéfice de l'immunothérapie qui est identique à celui qu'en tire la population

générale des CBNPC. Ces résultats devraient être validés prospectivement sur des patients stratifiés en fonction de leur statut mutationnel de *KRAS*.

La population totale des patients arborant une mutation de *KRAS* était très élevée dans notre étude. Ceci s'explique partiellement par le fait que nous avons enrichi notre cohorte en patients avec un CBNPC *KRAS*^m grâce à la contribution d'un autre centre (CHU de Toulouse). En effet, le pourcentage de CBNPC porteurs d'une mutation *KRAS* atteignait 57,4% dans la population totale de notre étude. En revanche, même en ne considérant que les patients suivis au CHU de Marseille, le pourcentage de CBNPC *KRAS*^m atteignait 48,9%, ce qui reste très supérieur aux pourcentages observés dans les autres études. Dans notre cohorte, on notait une proportion assez faible de CBNPC porteurs d'autres types de mutations que *KRAS*. Ainsi, on ne comptait que 10,3% de patients porteurs d'un CBNPC avec mutation autre que *KRAS* contre 21% pour l'ensemble des CBNPC et 22% pour l'ensemble des adénocarcinomes dans l'étude de Barlesi et al⁷. Ces autres mutations étaient pour la plupart d'entre elles, des mutations de l'*EGFR* (11% concernant l'ensemble des CBNPC, 12% dans les CBNPC de type adénocarcinome contre 2,8% seulement dans notre étude) et le réarrangement de *ALK* atteignait 5% contre 0,7% dans notre étude. En revanche, les CBNPC de phénotype sauvage (non mutés) représentent 33% de notre population contre seulement 15% dans celle de l'étude de Barlesi et al. (que ce soit dans l'ensemble des CBNPC comme dans les adénocarcinomes). Une des explications possibles pour un taux plus bas de CBNPC sauvages ou présentant des mutations autres que *KRAS* est que cette cohorte est enrichie en CBNPC sauvage et CBNPC *KRAS*^m. En effet, les autres anomalies moléculaires de type mutation de l'*EGFR* ou réarrangement de *ALK*, habituellement plus représentées, n'ont pas bénéficiés d'un traitement par ICI en raison de l'existence de thérapies ciblées efficaces disponibles. Par ailleurs, notre population initiale (patients ayant reçu un traitement par ICI) n'était composée que de 2,1% de carcinomes épidermoïdes qui sont dans les autres études souvent bien plus représentés dans les populations de CBNPC. Or, il s'agit d'un type histologique rarement porteur d'une mutation de *KRAS*. Néanmoins, la proportion de *KRAS*^m reste supérieure à celle habituellement observée dans les adénocarcinomes pulmonaires.

Nous retrouvons parmi les mutations de *KRAS* les proportions habituelles des différents types de mutations. En comparaison à la grande étude rétrospective de

Dogan et al.¹² (640 CBNPC avec mutation de *KRAS*), nous retrouvons une répartition similaire des différents types de mutation de *KRAS* avec une majorité de mutations de type G12C (42,8%) suivie des mutations de type G12D (15,4%) et G12V (14,8%) dans notre étude contre respectivement 39%, 17% et 21% pour ces mêmes mutations dans l'étude de Dogan et al.

46% des patients traités par nivolumab dans l'essai Checkmate 057²⁵ avait eu une toxicité, quel qu'en soit le grade, soit un taux plus élevé que dans notre étude ou il s'établit à 37,6%. Dans notre groupe des CBNPC *KRAS*Sm, on notait un taux plus élevé de dysthyroïdies lorsque le PD-L1 était exprimé dans la population des CBNPC *KRAS*Sm. Il existe possiblement une augmentation du risque de toxicité spécifique aux ICI lorsque la tumeur exprime le PD-L1. Devant ces éléments, revient la question d'une potentielle corrélation entre efficacité et toxicité de l'immunothérapie à laquelle notre étude ne permet pas de répondre.

Le nombre de tumeurs avec un taux de PD-L1 $\geq 1\%$ s'élevait à 53% dans l'ensemble de la population de l'essai Checkmate 057²⁵ alors qu'il n'atteignait que 45,3% dans notre population globale. On peut également citer l'essai Keynote 010²⁶ où ce taux de PD-L1 $\geq 1\%$ s'élève à 66% pour une population composée de CBNPC (environ 70% d'adénocarcinomes traités en 2^{ème} ligne). Ces chiffres révèlent, dans des populations similaires, que le taux d'expression du PD-L1 peut être très variable, et que la reproductibilité de son évaluation reste une question importante.

Dans la population des CBNPC *KRAS*Sm, 49,5% des tumeurs exprimaient le PD-L1 à un taux supérieur à 1%, ce qui est donc supérieur au taux cité plus haut, pour la population totale, et très supérieur aux taux observés chez les CBNPC porteurs d'une autre mutation (28,6%) et de phénotype sauvage (38,9%). Nos résultats sont assez proches de ceux obtenus dans une méta-analyse publiée récemment³³ (44,6% chez les CBNPC *KRAS*Sm contre 42,2% chez les *KRAS* non mutés). Ils sont par contre supérieurs à ceux publiés par Calles et al.³¹ avec 24% d'expresseurs de PD-L1 sur une série de 114 tumeurs de CBNPC *KRAS*Sm. Néanmoins, les chiffres inférieurs de Calles et al. peuvent s'expliquer partiellement par le choix d'un seuil plus élevé pour la positivité (5%). Avec ce même seuil de 5%, nous observons 38,3% de CBNPC *KRAS*Sm exprimant le PD-L1 dans notre cohorte, donc assez supérieur à celui observé dans l'étude de Calles et al.

Dans notre cohorte, on note, parmi les CBNPC *KRAS*Sm, une légère tendance, non statistiquement significative, à un bénéfice, en matière de réponse et de survie, lorsque le PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales, et a fortiori lorsqu'il l'est intensément. Dans la population des CBNPC avec phénotype sauvage, la différence est inverse mais ne repose que sur un faible effectif de patients (36 patients). Il est cependant important de noter que les tumeurs n'exprimant pas le PD-L1 présentent des taux de réponse qui, bien qu'inférieurs à ceux des tumeurs exprimant le PD-L1, atteignent les 19,1 % pour l'ensemble des patients, 19% pour les CBNPC *KRAS*Sm et même 23,8% pour les tumeurs non mutées. Ces données incitent à penser que l'expression du PD-L1 n'est ni suffisante, ni nécessaire pour présager d'une efficacité des ICI.

Dans l'étude OAK²⁷, le bénéfice de l'atezolizumab par rapport au docetaxel existait pour tous les patients (SG médiane à 12,6 mois versus 8,9 mois), y compris pour ceux n'exprimant pas le PD-L1. Il était cependant plus marqué chez ceux l'exprimant et plus encore chez ceux l'exprimant fortement (survie globale médiane à 15,7 mois chez les PD-L1 $\geq 1\%$, 16,3 mois chez les PD-L1 $\geq 5\%$, 20,5 mois chez les PD-L1 $\geq 50\%$). Ces éléments vont donc dans le même sens que les observations de notre cohorte pour les patients avec un CBNPC *KRAS*Sm, mais pas des autres CBNPC.

Dans l'essai Checkmate 057²⁵, les TRO ont été comparés en fonction de l'expression du PD-L1 : ils atteignaient 31% chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 9% chez les PD-L1 $< 1\%$. Ces ratios étaient quasiment identiques en prenant comme seuil comparatif un taux d'expression à 5% et à 10% ; le seuil de 50% n'ayant pas été évalué. Nous pouvons également préciser que ces données étaient différentes dans l'essai Checkmate 017²⁸ qui évaluait le nivolumab dans les CBNPC de type carcinome épidermoïde par rapport au docetaxel et où il ne semblait pas exister de différence en matière de survie, que les tumeurs expriment ou non le PD-L1 aux seuils de 1%, 5% ou 10%.

Enfin, dans l'essai Keynote 010²⁶, évaluant le pembrolizumab, anticorps anti-PD1 en comparaison au docetaxel en 2^{ème} ligne dans les CBNPC chez des patients porteurs d'un CBNPC exprimant le PD-L1 (seuil à 1%), il semble également qu'un taux d'expression de PD-L1 élevé soit responsable d'une meilleure survie, ainsi, la médiane de SG dans cette étude était de 12,7 mois chez les PD-L1 $\geq 1\%$ contre 17,3 mois chez les PD-L1 $\geq 50\%$ (à la dose de $> 10\text{mg/kg}$).

La principale force de notre étude est donc qu'elle concerne une large cohorte de 282 patients au statut moléculaire connu pour chacun d'entre eux et traités par immunothérapie dans la pratique de tous les jours de nos équipes soignantes. De plus, nous avons pu réaliser rétrospectivement le marquage immunohistochimique pour évaluer l'expression de PD-L1 pour une large proportion des patients.

Néanmoins cette étude reste rétrospective et devra donc être validée par les résultats d'études prospectives. Aussi, pour les analyses de certains sous-groupes de patients, comme les CBNPC avec autres mutations ou bien les différents types de mutations de *KRAS*, les effectifs sont limités.

c. Perspectives

Les caractéristiques immunologiques des CBNPC *KRAS*^m et leur sensibilité à l'immunothérapie sont hétérogènes et largement sous-explorées. Mieux définir les sous-groupes biologiques de CBNPC *KRAS*^m, intégrant le profil moléculaire tumoral et le profil immunitaire est désormais nécessaire pour concevoir des approches thérapeutiques spécifiques pour ces patients. Par conséquent les CBNPC *KRAS*^m seront tantôt sensibles, tantôt non aux immunothérapies modernes. PD-L1 ne semble pas suffisant pour prédire, à lui seul et de manière fiable la sensibilité ou la résistance à un traitement par un inhibiteur de point de contrôle.

D'autres biomarqueurs³⁴, comme par exemple l'infiltrat CD8, Tim3³⁵, la charge mutationnelle³⁶, les altérations du système *MMR* (ADN Mismatch Repair)³⁷ et les mutations de *JAK*³⁸, pourraient prédire également la réponse aux ICI.

Une autre piste pour une meilleure prise en charge des CBNPC *KRAS*^m serait la connaissance plus précise de l'apparition de cette mutation, des facteurs qui la favorisent et des potentiels cibles ou axes stratégiques à envisager pour mieux inhiber ses conséquences sur le processus de cancérisation. Des travaux récents ont décrit avec précision les altérations épigénétiques conséquentes à l'exposition au tabac et ont souligné l'importance de l'apparition de la mutation de *KRAS* comme étape clé dans le processus de carcinogénèse³⁹.

Une meilleure connaissance des anomalies moléculaires des CBNPC *KRAS*^m sera nécessaire pour permettre à l'avenir de personnaliser les thérapeutiques proposées à

ces patients et de leur proposer des associations reposant sur des traitements disponibles comme la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie sur la base de leur hétérogénéité biologique tumorale et immunitaire.

Dans le cadre d'un vaste projet de l'étude de l'hétérogénéité biologique et thérapeutique des CBNPC *KRAS*^m, nous allons donc entreprendre dans un premier temps des travaux pour mieux caractériser parmi ces CBNPC *KRAS*^m, les différents profils immunologiques et les différents biomarqueurs qui pourraient prédire une réponse ou non, voire une progression à l'immunothérapie.

Références

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
- 2 INCa. Les cancers en France [en ligne]. (www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france) 2016 (Page consultée le 01/09/2017).
- 3 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):92-8.
- 4 Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer metastasis reviews*. 2010;29(1):49-60.
- 5 Hecht JR, Douillard JY, Schwartzberg L, et al. Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(8):653-9.
- 6 Jancik S, Drabek J, Radzioch D, Hajduch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010; 2010:150960.
- 7 Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet (London, England)*. 2016;387(10026):1415-26.
- 8 Guibert N, Barlesi F, Descourt R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Lung Cancer Harboring Multiple Molecular Alterations: Results from the IFCT Study Biomarkers France. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(6):963-73.
- 9 Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *British journal of cancer*. 2005;92(1):131-9.
- 10 Pan W, Yang Y, Zhu H, Zhang Y, Zhou R, Sun X. KRAS mutation is a weak, but valid predictor for poor prognosis and treatment outcomes in NSCLC: A meta-analysis of 41 studies. *Oncotarget*. 2016;7(7):8373-88.
- 11 Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(18):5731-4.

- 12 Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(22):6169-77.
- 13 Yu HA, Sima CS, Shen R, et al. Prognostic impact of KRAS mutation subtypes in 677 patients with metastatic lung adenocarcinomas. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(3):431-7.
- 14 Dumenil C, Vieira T, Rouleau E, et al. Is there a specific phenotype associated with the different subtypes of KRAS mutations in patients with advanced non-small-cell lung cancers? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;90(3):561-7.
- 15 Keohavong P, DeMichele MA, Melacrinis AC, Landreneau RJ, Weyant RJ, Siegfried JM. Detection of K-ras mutations in lung carcinomas: relationship to prognosis. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1996;2(2):411-8.
- 16 Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(3):228-39.
- 17 Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(17):2173-81.
- 18 Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(16):5267-73.
- 19 Tomasini P, Walia P, Labbe C, Jao K, Leighl NB. Targeting the KRAS Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. 2016;21(12):1450-60.
- 20 Hobbs GA, Wittinghofer A, Der CJ. Selective Targeting of the KRAS G12C Mutant: Kicking KRAS When It's Down. *Cancer cell*. 2016;29(3):251-3.
- 21 Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
- 22 Loriot Y, Mordant P, Deutsch E, Olaussen KA, Soria JC. Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? *Nature reviews Clinical oncology*. 2009;6(9):528-34.

- 23 Garassino MC, Marabese M, Rusconi P, et al. Different types of K-Ras mutations could affect drug sensitivity and tumour behaviour in non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 22. England2011. p. 235-7.
- 24 Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(1):24-33.
- 25 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627-39.
- 26 Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1540-50.
- 27 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, 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 (London, England)*. 2017;389(10066):255-65.
- 28 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- 29 Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017 Jun 22;376(25):2415-2426.
- 30 Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.
- 31 Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(12):1726-35.
- 32 Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer discovery*. 2015;5(8):860-77.
- 33 Li J, Chen Y, Shi X, et al. A systematic and genome-wide correlation meta-analysis of PD-L1 expression and targetable NSCLC driver genes. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(8):2560-71.

- ³⁴ Zielinski C, Knapp S, Mascaux C, Hirsch F. Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(5):1170-9.
- ³⁵ Granier C, Dariane C, Combe P, et al. Tim-3 Expression on Tumor-Infiltrating PD-1+CD8+ T Cells Correlates with Poor Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Cancer research*. 2017;77(5):1075-82.
- ³⁶ Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr3;348(6230):124-8.
- ³⁷ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2509-20.
- ³⁸ Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, et al. Primary Resistance to PD-1 Blockade Mediated by JAK1/2 Mutations. *Cancer discovery*. 2017;7(2):188-201.
- ³⁹ Vaz M, Hwang SY, Kagiampakis I, et al. Chronic Cigarette Smoke-Induced Epigenomic Changes Precede Sensitization of Bronchial Epithelial Cells to Single-Step Transformation by KRAS Mutations. *Cancer cell*. 2017;32(3):360-76.e6.

Abréviations

ADC :	Adénocarcinome
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AP-HM :	Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
CBNPC :	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC :	Cancer Bronchique à Petite Cellules
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CNEGC :	Carcinome Neuro-Endocrine à Grandes Cellules
CTCAE :	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4 :	Cytotoxic T Lymphocyte Associated-protein 4.
FISH :	Hybridation In Situ en Fluorescence
GDP :	Guanosine DiPhosphate
GTP :	Guanosine TriPhosphate
HR :	Hazard Ratio
IC :	Intervalle de Confiance
ICI :	Inhibiteur de Checkpoint Immunitaire
INCa :	Institut National du Cancer
MP :	Maladie en Progression
MS :	Maladie Stable
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds Ration
PD1 :	Program Death-1
PD-L1 :	Program Death Ligand-1
RC :	Réponse Complète
RECIST :	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RP :	Réponse Partielle
SG :	Survie Globale
SSP :	Survie Sans Progression
TCM :	Taux de Contrôle de la Maladie
TRO :	Taux de Réponse Objective

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction

Les CBNPC *KRAS* sont traités par chimiothérapie avec des taux de réponse objective (TRO) variables et des progressions rapides. Les inhibiteurs de Checkpoint immunitaires (ICI) offrent une nouvelle option thérapeutique pour les CBNPC *KRAS*, mais leur efficacité y semble variable également. Cette étude vise à analyser l'efficacité et la toxicité des ICI dans les CBNPC *KRAS* traités en routine.

Matériel et Méthodes

Dans cette étude rétrospective bicentrique, après consentement éclairé, les données cliniques étaient extraites des dossiers médicaux des patients avec un CBNPC avancé et traités par un ICI (avril 2013 - juin 2017). Les patients avec des résultats d'analyses de biologie moléculaire disponibles ont été sélectionnés. L'analyse de l'expression de PD-L1 a été réalisée en cas de matériel tumoral exploitable.

Résultats

Au total, 282 patients avec un CBNPC traités par ICI et avec des résultats de biologie moléculaire ont été identifiés, dont 162 (57,4%) *KRAS*, 27 (9,6%) avec d'autres mutations et 93 (33%) de phénotype sauvage. L'analyse de PD-L1 a pu être réalisée chez 128 patients (45,4%) avec 45,3% et 19,5% de PD-L1 $\geq 1\%$ et PD-L1 $\geq 50\%$ respectivement et chez 82 (52,5%) des CBNPC *KRAS*, avec 49,5% de PD-L1 $\geq 1\%$ et 21,2% de PD-L1 $\geq 50\%$.

Les taux de réponse objective (TRO) et taux de contrôle de la maladie (TCM) aux ICI dans les CBNPC *KRAS* étaient de 18,7% et 48,4% respectivement, avec des survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) médianes de 14,3 mois et 3,1 mois, respectivement, sans différence significative entre les principaux sous-types de mutation de *KRAS* (G12A, G12C, G12D, G12V, G13C). Leur TOR, TCM, SG et SSP ne sont pas significativement différents des autres CBPNC, des CBNPC sauvages, ni de ceux avec autre mutation. Il n'y a pas de différence significative entre les CBPNC *KRAS* et les autres CBNPC, ni entre les différents types de mutations de *KRAS*, en termes de toxicité tous grades confondus ou $\geq$ grade 3 ou de thyroïdite. Dans l'ensemble des CBNPC et dans les CBNPC *KRAS*, les TRO et la SSP sous ICI sont systématiquement supérieurs pour les PD-L1 $\geq 1\%$ par rapport aux PD-L1 $< 1\%$, et ceci est d'autant plus vrai lorsque le seuil est élevé (PD-L1 $\geq 50\%$).

Conclusion

Les patients atteints de CBNPC *KRAS* (tous sous-types de mutation) ont une efficacité, une survie et une toxicité sous ICI similaires aux autres CBNPC. Les CBNPC *KRAS* expresseurs du PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$) ont une tendance pour un TRO et une SSP améliorés par rapport aux PD-L1 $< 1\%$.

Mots-clés

CBNPC, immunothérapie, efficacité, toxicité, expression de PD-L1.