



HAL
open science

Impact des images radiologiques alvéolo-interstitielles pré-thérapeutiques sur le développement des pneumopathies induites par l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules

Fanny Jean

► To cite this version:

Fanny Jean. Impact des images radiologiques alvéolo-interstitielles pré-thérapeutiques sur le développement des pneumopathies induites par l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01924580

HAL Id: dumas-01924580

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01924580>

Submitted on 16 Nov 2018

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

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

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R SANTE

ANNEE 2018

N° 2018LARE021M

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement

Par **JEAN Fanny**

Née le 30/01/1990 à Gap

Le 24 octobre 2018

Impact des images radiologiques alvéolo-interstitielles pré-thérapeutiques sur le développement des pneumopathies induites par l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules

Directeur de thèse

Dr Pascale TOMASINI

Membres du Jury :

- Monsieur le Président du jury le Pr BARLESI Fabrice
- Monsieur le Rapporteur le Pr PAGANIN Fabrice
- Monsieur le Pr GAUBERT Jean-Yves
- Monsieur le Dr ANDRE Michel
- Madame la Directrice le Dr TOMASINI Pascale

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R SANTE

ANNEE 2018

N° 2018LARE021M

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement

Par **JEAN Fanny**

Née le 30/01/1990 à Gap

Le 24 octobre 2018

Impact des images radiologiques alvéolo-interstitielles pré-thérapeutiques sur le développement des pneumopathies induites par l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules

Directeur de thèse

Dr Pascale TOMASINI

Membres du Jury :

- Monsieur le Président du jury le Pr BARLESI Fabrice
- Monsieur le Rapporteur le Pr PAGANIN Fabrice
- Monsieur le Pr GAUBERT Jean-Yves
- Monsieur le Dr ANDRE Michel
- Madame la Directrice le Dr TOMASINI Pascale

Table des matières

I. INTRODUCTION	2
II. IMMUNOTHERAPIE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	11
1. Historique.....	11
2. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.....	14
5.1 Inhibiteurs de l'axe PD-1 / PD-L1 et PD-L2	14
a. <i>Anti-PD-1</i>	14
<i>Nivolumab</i>	14
<i>Pembrolizumab</i>	15
b. <i>Anti-PD-L1</i>	17
<i>Atezolizumab</i>	17
<i>Durvalumab</i>	18
<i>Avelumab</i>	18
5.2 Inhibiteurs de l'axe CTLA4	19
<i>Ipilimumab</i>	19
<i>Tremelimumab</i> :	19
3. Effets secondaires immunomédiés	21
5.1 Différentes atteintes d'organe décrites	21
5.2 Physiopathologie présumée.....	22
5.3 Prise en charge.....	22
4. Immunothérapie et atteinte secondaire pulmonaire	23
5.1 Pneumopathies et traitements anticancéreux.....	23
5.2 Pneumopathie immunomédiée (PIM)	24
a. <i>Physiopathologie présumée</i>	24
b. <i>Données épidémiologiques</i>	25
<i>Incidence</i>	25
<i>Caractéristiques cliniques des patients atteints de PIM</i>	26
<i>Pronostic</i>	27
c. <i>Description</i>	27
<i>Clinique</i>	27
<i>Délai d'apparition</i>	27
<i>Description radiologique</i>	28
<i>Description cytologique et histologique</i> :.....	30
d. <i>Prise en charge et Evolution</i> :.....	30
III. MATERIEL ET METHODES	33
1. Patients	33
2. Données	33
5.1 Recueil des données cliniques :.....	33
5.2 Recueil des données radiologiques :.....	34
3. Analyses statistiques	35
IV. RESULTATS	36
1. Patients	36
2. Incidence des PIM chez les patients présentant des images radiologiques alvéolo-interstitielles (IRAI) initiales	38
3. Incidence des PIM en fonction des caractéristiques cliniques.....	41
4. Comparaison entre les comptes-rendus (CR) de scanner et la relecture des radiologues.....	43
5. Survie globale et survie sans progression en présence ou non d'IRAI initiales	44

5.1	Survie Globale	44
	<i>Survie globale du groupe présentant des IRAI sur le scanner initial</i>	<i>44</i>
	<i>Survie globale en l'absence d'IRAI sur le scanner initial.....</i>	<i>47</i>
5.2	Survie sans progression	47
	<i>Survie sans progression en présence d'IRAI</i>	<i>47</i>
	<i>Survie sans progression en l'absence d'IRAI</i>	<i>50</i>
6.	Survie globale et sans progression des PIM	51
V.	DISCUSSION	52
1.	Forces de l'étude	52
2.	Comparaison à la littérature.....	54
3.	Limites de l'étude	56
4.	Hypothèses et Perspectives.....	57
VI.	CONCLUSIONS	59

Sommaire des tableaux

Tableau 1 : Incidence des pneumopathies immunomédiées en fonction des spécialités utilisées parmi anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA4	26
Tableau 2 : Caractéristiques de la population	37
Tableau 3 : Caractéristiques des patients en fonction de la présence ou non d'une IRAI sur le scanner initial	39
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des groupes ayant présenté une PIM ou non	42
Tableau 5 : Survie Globale et caractéristiques clinico- radiologiques en présence d'IRAI sur le scanner initial	45
Tableau 6 : Survie sans progression et caractéristiques clinico- radiologiques en présence d'IRAI sur le scanner initial	49
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et survie globale et sans progression des cas de PIM	51

Sommaire des figures :

Figure 1: Cycle immunitaire anti-tumoral	7
Figure 2 : Mécanismes d'échappement au système immunitaire	8
Figure 3 : Place des immunothérapies dans le CBNPC aujourd'hui	20
Figure 4 : Flow chart	36
Figure 5 : Facteurs de risque de PIM en fonction des sous-types d'IRAI sur le scanner initial	40
Figure 6 : Comparaison des CR avec la relecture par les radiologues	43
Figure 7 : Courbes de survie globale en présence d'IRAI et d'épaississement des septas interlobulaires sur le scanner initial	46
Figure 8 : Survie sans progression en fonction des IRAI pré-thérapeutiques	48

ALK: Anaplastic lymphoma kinase
BT: bronchectasies par traction
BTLA: B and T lymphocytes attenuator ,
CA: condensation alvéolaire
CBNPC: Cancer bronchique non à petites cellules
CEPRO: Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle
CR: compte-rendu
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event
CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
ESIM: Effets-secondaires immunomédiés
FDA: Food and Drug Administration
HAS: Haute Autorité de Santé
HR: Hazard Ratio, 1
HVEM: Médiateur d'entrée de l'herpès virus
IDO: Indoleamine 2,3-dioxygénase ,
IL: Interleukine
IL-2: Interleukine-2
IL-4: Interleukine 4
IOAT: images radiologiques d'obstruction bronchique adjacentes à la tumeur
IRAEs: Immune-related adverse events
IRAI: images radiologiques alvéolo-interstitielles
LAG-3: Lymphocyte activation gene-3, 7, ,
MICA / MICB: MHC class I chain-related protein A et B
mTOR: mammalian target of rapamycin
OR: Odds Ratio
PD-1: Programmed death 1
PD-L1: programmed cell death ligand-1 ; Programmed death ligand 1
PID: Pneumopathie infiltrante diffuse ; pneumopathie interstitielle diffuse
PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome
PS: Performans status
RIL: réticulations intra-lobulaires
ROS1: c-ROS oncogene 1
SG: survie globale
SIL: épaissement des septas interlobulaires
SSP: survie sans progression
TGF: Transforming growth factor
TIM-3: T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3 ; *T-cell immunoglobulin and mucin protein-3*
TRO: taux de réponse objective
VD: verre dépoli
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VISTA: V-domain Immunoglobulin suppressor of T-cell activation ,

I. INTRODUCTION

Le cancer bronchopulmonaire est l'une des causes principales de cancer à travers le monde avec une incidence de 1,8 millions en 2012, soit environ 40 000 nouveaux cas la même année en France. C'est également la plus grande cause de mortalité par cancer avec 1,5 millions de décès par an dans le monde, soit 31 000 en France, toujours en 2012 (1).

La prise en charge des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC) avancés fait appel, outre les soins de support, aux traitements systémiques qui ont longtemps reposé sur la chimiothérapie cytotoxique qui était recommandée systématiquement lors d'un CBNPC métastatique avec un bon état général (*Performans status (PS)* entre 0 et 2). (2,3).

Il était recommandé d'utiliser en première ligne un doublet à base de sel de platine puisqu'il permettait une élévation du taux de réponse objective (TRO) jusqu'à 62% en comparaison à une monochimiothérapie et une diminution du risque de décès la première année avec un *Odds Ratio (OR)* de 0,88 ([0,78 – 0,99] IC 95%, p = 0,044). Malheureusement, ce progrès d'efficacité s'accompagnait d'une augmentation de la toxicité, notamment hématologique, digestive et néphrologique. (4,5)

Plus précisément, il est recommandé de préférer le Cisplatine au Carboplatine pour les patients ayant un *Performans status (PS)* à 0 ou 1 avec une bonne fonction rénale en raison d'une amélioration de la survie globale (SG) de 11% (*Hazard Ratio (HR)* 1,11, IC95% [1,01-1,22], p = 0,039) et du TRO (*OR* 1,38, IC95% [1,14-1,67], p = 0,001). (6,7)

Les agents cytotoxiques utilisés en association au sel de platine semblent comparables en termes d'efficacité (8). Mais il paraît préférable d'utiliser le Pemetrexed (anti folate) s'il s'agit d'un adénocarcinome (9), la Gemcitabine (antimétabolite) dans le cas d'un carcinome épidermoïde (8) ou le Paclitaxel (taxane) chez le sujet âgé (10). Les agents alkylants, les vinca-alcaloïdes ou l'Etoposide n'ont pas montré de supériorité par rapport aux soins de supports (HR 1,26, $p = 0,095$ et HR 0,87, $p = 0,40$). (11).

Des traitements alternatifs ou complémentaires sont progressivement apparus tels que les anti-angiogéniques ciblant la voie du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) avec pour objectif de limiter la néo-angiogenèse tumorale. Parmi ces agents, le seul approuvé dans le CBNPC est le Bevacizumab. Trois essais de phase III ont montré son efficacité. Le premier, ECOG 4599, en association au Carboplatine et au Paclitaxel paru en 2006 montrait une amélioration de la SG (12,3 mois vs 10,3 mois, HR 0,79, IC95% [0,67-0,92], $p = 0,003$). Puis, l'essai AVAiL en 2009, qui testait l'association au Cisplatine et à la Gemcitabine, n'avait pas atteint la médiane de SG mais montrait une amélioration de la survie sans progression (SSP) (6,7 vs 6,1 mois, HR 0,75, IC95% [0,62-0,92], $p = 0,003$). Enfin, l'essai Pointbreak de 2013 en association au Carboplatine et au Pemetrexed, avait montré une amélioration de la SSP (6,0 vs 5,6 mois, HR 0,83, IC95% [0,71-0,96], $p = 0,012$) mais pas de la SG (12,6 vs 13,4 mois, HR 1,00, IC95% [0,86-1,16], $p = 0,949$) (12–14).

En parallèle, sont développées des thérapeutiques bioguidées dans les CBNPC ciblant les mutations de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) puis les réarrangements de *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK) et *ROS1*. EGFR était le premier biomarqueur validé dans le CBNPC (2). Les mutations activatrices de l'EGFR se situent le plus souvent au niveau de l'exon 19 (délétion) ou de l'exon 21 (L858R). Depuis le début des années 2000,

les inhibiteurs des tyrosines-kinases de l'*EGFR* ont prouvé leur efficacité. Dans cette population de patients *EGFR* mutés, le Gefitinib a montré en deuxième ligne thérapeutique une amélioration de la SSP (SSP à 6 mois 32 % vs 13 %, HR 0,73, IC90% [0,53-0,99], p = 0,044) et du TRO (28,1 % vs 7,6 %, p = 0,0007) (15) puis en première ligne dans une population asiatique une amélioration significative de la SSP (HR = 0,48, IC95% [0,36–0,64], p < 0,001) en présence de mutation de l'*EGFR* et en comparaison à l'association Carboplatine et Paclitaxel(16). L'Erlotinib a montré en 1^{ère} ligne thérapeutique un allongement de la SSP (9,4 mois vs 5,2 mois, HR 0,37, IC95% [0,25-0,54]) en comparaison avec l'association Cisplatine-Docetaxel ou Cisplatine-Gemcitabine (17).

Les essais Lux-Lug 3 et Lux-Lung 6 évaluaient l'efficacité de l'Afatinib, un autre inhibiteur de tyrosine kinase de l'*EGFR*, en 1^{ère} ligne thérapeutique par rapport à l'association Cisplatine-Pemetrexed ou Cisplatine-Gemcitabine. Il y avait une supériorité de l'Afatinib sur la chimiothérapie concernant la SG dans le sous-groupe des patients présentant une délétion de l'exon 19 de l'*EGFR* (HR 0,54, p = 0,0015 et HR 0,64, p = 0,023 respectivement) (18). Ils sont intégrés aux recommandations européennes de 2010 (2) dès la 1^{re} ligne.

La mutation *T790M* du gène de l'*EGFR* a été reconnue comme étant un facteur de résistance aux inhibiteurs des tyrosines kinases de l'*EGFR* cités précédemment. L'Osimertinib cible à la fois les mutations dites activatrices de l'*EGFR* et *T790M*. Il a été testé en deuxième ligne thérapeutique après échappement à un traitement par inhibiteur tyrosine kinase usuel et mise en évidence de la mutation *T790M* en comparaison à l'association Carboplatine-Pemetrexed (19). La SSP était allongée par

l'Osimertinib (10,1 vs 4,4 mois, HR 0,30, IC95% [0,23-0,41], $p < 0,001$) et le TRO était meilleur (71% vs 31%, $p < 0,001$). Puis, il a été étudié en 1^{ère} ligne thérapeutique pour des tumeurs *EGFR* mutées, sans sélection sur la présence ou non de la mutation T790M, par rapport au Gefitinib ou à l'Erlotinib (20). L'Osimertinib permettait une amélioration de la SSP (18,9 vs 10,2 mois, HR 0,46, IC95% [0,37-0,57], $p < 0,001$) et une amélioration de la SG (médiane non atteinte mais HR du risque de décès : 0,63, IC95% [0,45-0,88], $p = 0,007$).

En parallèle, des thérapies bioguidées ciblant les réarrangements *ALK* et les réarrangements de *ROS1* ont été développées.

En ce qui concerne les traitements anti-*ALK*, le Crizotinib a d'abord été recommandé en 2^{ème} ligne thérapeutique depuis 2014 (21) sur les résultats de l'étude de Shaw et al. attestant une amélioration de la SSP de 3,0 à 7,7 mois par rapport au Docetaxel ou au Pemetrexed en monothérapie (HR = 0,49, IC95% [0,37–0,64], $p < 0,001$). Le TRO augmentait de 20 % à 65 % ($p < 0,001$) (22). Puis, la même année, l'essai de phase III en 1^{ère} ligne thérapeutique a montré une efficacité sur la SSP (HR 0,45, IC95% [0,35-0,60], $p < 0,001$) par rapport à l'association sel de platine et Pemetrexed (23).

Depuis, des anti-*ALK* de 2^{ème} et 3^{ème} générations ont été développés, actifs en 3^{ème} (24), et 1^{ère} ligne (25–27).

Le Crizotinib serait également efficace en présence d'un réarrangement *ROS1* avec 72% de réponses objectives, un temps moyen de SSP de 19,2 mois (IC95% [14,4–non atteint]) lors d'une étude de phase I (28).

C'est au début des années 2000 qu'émergent de nouveaux traitements reconnus sous le nom d'« Immunothérapie » reposant sur la notion d'échappement au système immunitaire des tumeurs. Cette notion a été pressentie depuis la fin du 19^{ème} siècle par le constat de rémissions exceptionnelles lors d'épisodes infectieux, puis par celui d'une prévalence plus élevée des cancers chez les sujets immunodéprimés de manière chronique (29).

La compréhension des mécanismes favorisant le développement tumoral par Hanahan D. et Weinberg R. A. en 2000 mettait en exergue six caractéristiques (30) :

- Le maintien d'un signal de prolifération,
- L'échappement aux inhibiteurs de croissance,
- L'activation du processus d'invasion et donc de métastase,
- L'immortalité répllicative,
- La néo-angiogenèse,
- La résistance à la mort cellulaire

Onze ans plus tard, la même équipe, constatait l'existence de 4 nouvelles caractéristiques dont :

- La modification de la consommation énergétique de la cellule tumorale,
- L'instabilité génomique,
- L'inflammation locale induite par la tumeur
- La résistance au système immunitaire (31).

La tumeur est normalement soumise à l'immunité innée comme à l'immunité adaptative.

Concernant la réponse immunitaire adaptative, elle devrait se dérouler en 7 phases (32) illustrées sur la Figure 1.

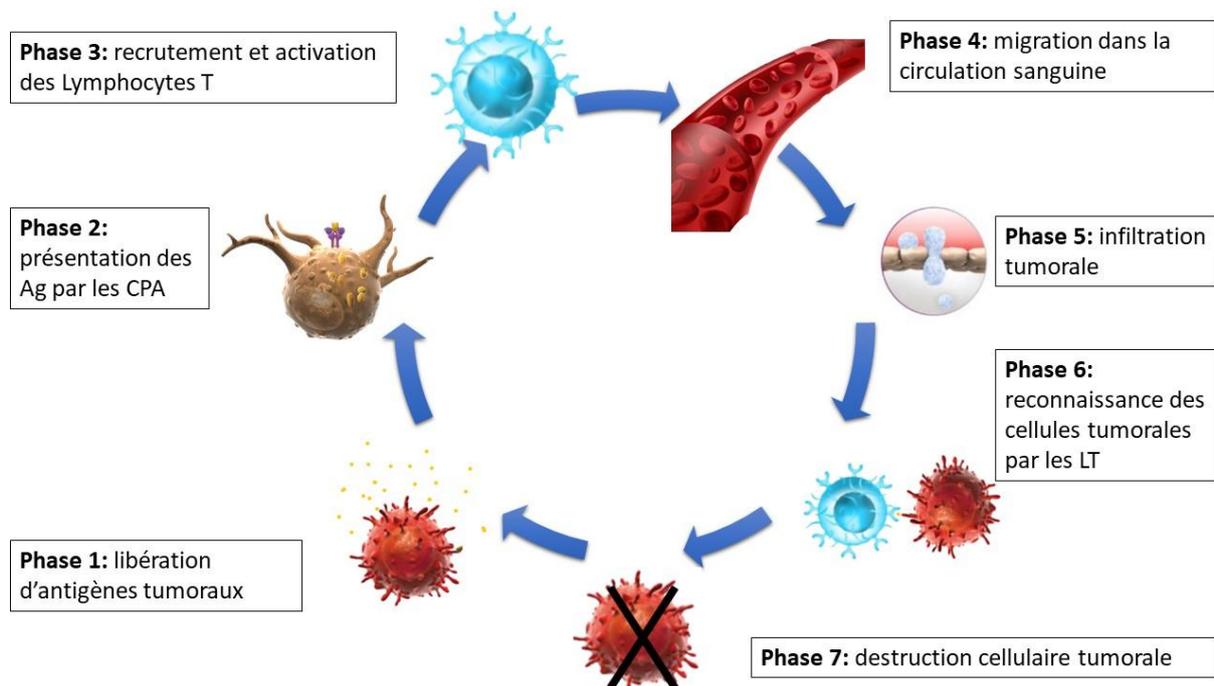


Figure 1: Cycle immunitaire anti-tumoral

Il est à noter qu'il existe des comportements différents de cette réaction immunitaire en fonction des organes et des types tumoraux. C'est la notion d' « immunostat » (33).

Malheureusement, la tumeur peut échapper au système immunitaire à différents niveaux (34)(35) dont les principaux sont résumés sur la Figure 2.

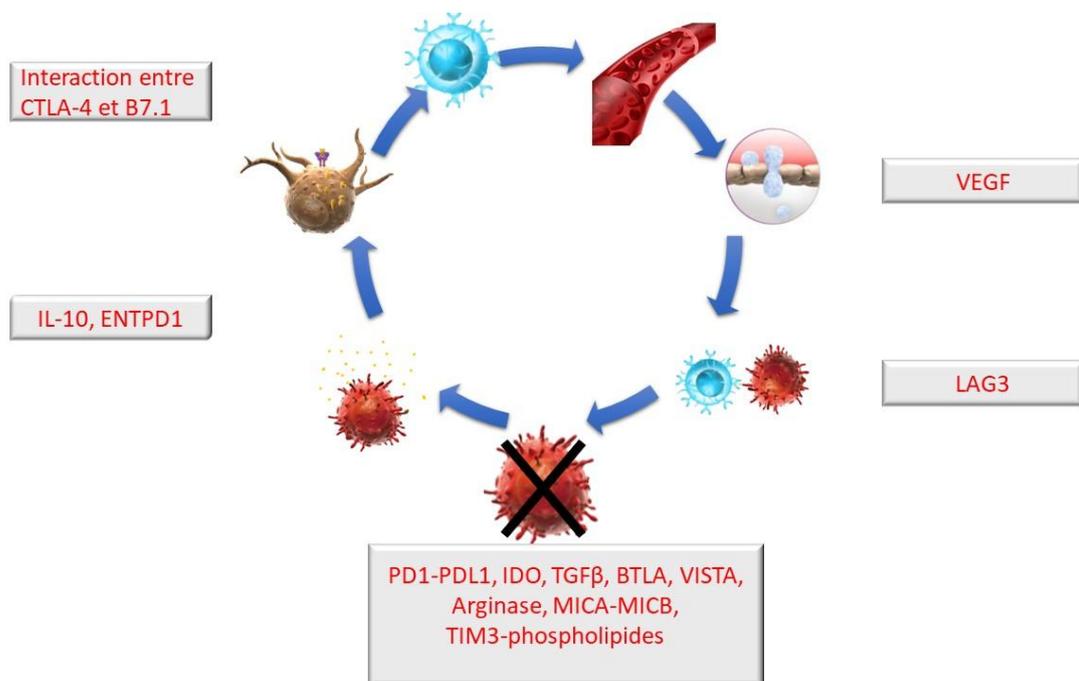


Figure 2 : mécanismes d'échappement au système immunitaire

IL : Interleukine, *ENTPD1* : l'ectonucléotidase triphosphate diphosphohydrolase 1, *CTLA-4*: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, *VEGF* : vascular endothelial growth factor, *LAG-3*: Lymphocyte activation gene-3, *PD-L1*: Programmed death ligand 1, *IDO*: Indoleamine 2,3-dioxygenase, *TGF*: Transforming growth factor, *BTLA*: B and T lymphocytes attenuator, *VISTA*: V-domain Immunoglobulin suppressor of T-cell activation, *MICA / MICB*: MHC class I chain-related protein A et B, *TIM-3*: T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3

L'interleukine 10 peut être sécrétée directement par la tumeur ou par un mécanisme plus complexe utilisant le *poliovirus receptor (PVR)* et elle empêche la reconnaissance et l'expression des antigènes tumoraux par les CPA.

L'*ENTDP1* est une nucléotidase qui, par la dégradation de l'Adénosine triphosphate, va permettre la liaison de l'adénosine à son récepteur *A α 2R* à la surface des CPA inhibant également la présentation antigénique.

CTLA4 est une immunoglobuline exprimée à la surface des CPA. Son interaction avec B7 situé sur les LT va empêcher l'activation lymphocytaire.

Le *lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)* est exprimé à la surface des LT épuisés par une stimulation antigénique prolongée. Après la liaison du *LAG-3* au *CMH II* des CPA et macrophages locaux, il y a une diminution de l'expression du *TCR* et donc la reconnaissance des cellules à détruire est compromise.

L'*Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)* est sécrétée par la tumeur et induit une déplétion en tryptophane, acide aminé indispensable à la survie et la prolifération des LT.

La tumeur sécrète également de la *Galectin-9* venant se fixer au *T-cell immunoglobulin and mucin protein-3 (TIM-3)* exprimé à la surface des LT et induit une atténuation et/ou l'arrêt des réponses Th1 et CD8 cytotoxiques.

L'expression de *programmed cell death ligand-1 (PD-L1)* à la surface des cellules tumorales inhibe la réponse immunitaire en se liant à son récepteur sur les lymphocytes (*PD-1*). L'expression de *PD-1* sur les LT est d'ailleurs augmentée par une présentation antigénique chronique et conduit à l'« épuisement lymphocytaire » connu également dans les processus infectieux viraux chroniques (36). En plus de son rôle dans l'immunité adaptative, *PD-1* semble aussi avoir son rôle dans l'immunité innée par les cellules dendritiques. (37)

Enfin, la tumeur peut également exprimer le *médiateur d'entrée de l'herpès virus (HVEM)* qui inhibe les LT via le *B and T lymphocytes attenuator (BTLA)*, ou le *V-domain Immunoglobulin suppressor of T-cell activation (VISTA)* via un récepteur encore inconnu.

Malgré l'existence d'une immunité antitumorale, on sait aujourd'hui que les tumeurs peuvent l'éviter. Des mécanismes d'échappement ont été récemment démontrés et il paraît donc intéressant de les empêcher et ainsi restaurer l'immunité antitumorale.

II. IMMUNOTHERAPIE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES

CELLULES

1. Historique

La première tentative de stimulation du système immunitaire à visée antitumorale a été réalisée par le Dr William B. Coley à la fin du 19ème siècle qui réalisait une inoculation de *Streptococcus pyogenes* et de *Serratia marcescens* à ses patients atteints de sarcomes qui aurait permis quelques étonnantes réponses.

Par la suite, avec l'avènement des vaccins dans les maladies infectieuses, ils furent utilisés pour la première fois dans un but antinéoplasique en 1959 par Ruth et John Graham sur une cohorte de 114 patientes atteintes de cancers gynécologiques avec une stabilisation voire une rémission dans 22 % des cas. Malgré tout, leur étude passera relativement inaperçue jusque dans les années 2000 (29).

Il y a donc différentes possibilités pour activer ou réactiver l'immunité antitumorale : administration de vaccins dirigés envers un antigène tumoral spécifique permettant d'augmenter la présentation de l'antigène aux CPA via les CMH I et II ; administration de lymphocytes T créés ex vivo avec une grande avidité ou modifiés génétiquement pour surexprimer des récepteurs à des antigènes chimériques ; réalisation d'un message de stimulation soit par administration directe de cofacteur stimulateur (type interleukine) ou par anticorps permettant d'activer les voies co-stimulatrices ; ou délivrance d'anticorps inhibant les voies co-inhibitrices (32).

Concernant les vaccins, l'essai START (2007-2011) évaluait l'efficacité d'une immunothérapie antigénique par administration de Tecemotide (L-BLP25), spécifique de la mucine 1 fréquemment surexprimée et anormalement glycosylée dans les CBNPC. La population était composée de CBNPC de stade IIIA et IIIB non résecables, ayant présenté une stabilité ou une réponse objective en fin de radio chimiothérapie. L'administration reposait sur une injection par semaine pendant 8 semaines, puis une injection toutes les 6 semaines jusqu'à progression. Une injection unique de Cyclophosphamide était administrée avant la 1^{ère} injection de Tecemotide. Le bras contrôle recevait un placebo. Les résultats n'ont pas permis de montrer de profit à l'utilisation du Tecemotide sur la SG (25,6 mois vs 22,3 mois avec le placebo, HR 0,88, IC95% [0,75–1,03]) (38).

Parallèlement, l'essai MAGRIT en phase III (2007-2012), étudiait l'efficacité d'un vaccin ciblant MAGE-A3 un antigène tumoral exprimé par 30 à 50 % des CBNPC. L'immunothérapie était prescrite à la suite d'une chirurgie de résection complète d'un CBNPC de grade IB, II ou IIIA ayant reçu ou non de la chimiothérapie adjuvante, en comparaison au placebo. La survie sans récurrence de la maladie était de 57,9 mois dans le groupe placebo et de 60,5 mois dans le groupe expérimental (HR = 1,02, IC95% [0,89–1,18], p = 0,7379). La SG était également non modifiée avec un HR à 1,04 (IC95% [0,86–1,24], p = 0,6994). (39) Le profil de tolérance était acceptable avec des effets indésirables de grade 3-4 chez 15% des sujets, principalement de la fatigue, des myalgies, des douleurs et de la fièvre.

Par l'effet cytotoxique des chimiothérapies ou des thérapies bioguidées, augmentant le relargage d'antigènes tumoraux spécifiques, les stratégies d'association avec l'immunothérapie pourraient être plus efficaces.

Concernant l'administration de signaux directement stimulateurs, un essai randomisé en phase III étudiant l'adjonction d'Interleukine-2 (IL-2) par voie sous-cutanée à une chimiothérapie comprenant du Cisplatine et de la Gemcitabine dans le traitement de CBNPC avancés par rapport à la même chimiothérapie sans l'IL-2 a été publié en 2011. La SG était de 10,5 mois dans le groupe testant l'association *versus* 12,0 mois dans le groupe chimiothérapie ($p = 0,456$). La SSP n'était pas non plus significativement améliorée avec 6,6 mois dans le bras expérimental contre 6,9 mois dans le bras contrôle. Il était rapporté un plus grand nombre d'effets indésirables de grade 4 dans le groupe recevant l'IL-2(40).

Finalement, ces premiers essais d'immunothérapie ont été plutôt décevants. Les hypothèses pour expliquer ces échecs peuvent être la difficulté à choisir un antigène « universel » contre lequel diriger le système immunitaire. Il est également possible que ces thérapeutiques interviennent trop tôt dans le cycle immunitaire précédemment décrit, laissant alors les mécanismes d'échappement immunitaire tumoraux survenant plus tard dans le cycle, libres de s'exercer.

A ce jour, seuls les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ciblant l'axe *PD-1/PD-L1* ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge du cancer bronchopulmonaire. Des études avec des inhibiteurs de l'axe *CTLA4* ont néanmoins été menées.

2. Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

5.1 Inhibiteurs de l'axe PD-1 / PD-L1 et PD-L2

a. Anti-PD-1

Nivolumab

Le Nivolumab est un anticorps monoclonal anti-*PD-1* de type Ig G4.

Deux essais de phase III, internationaux, contrôlés, randomisés, en deuxième ligne thérapeutique, *versus* Docetaxel ont été publiés en 2015 pour les CBNPC de type épidermoïdes, Checkmate 017 (41,42), et non épidermoïdes, Checkmate 057 (42,43). Dans Checkmate 017, on notait une amélioration de la SG (9,2 mois vs 6,0 mois, HR 0,59, IC95% [0,44-0,79], $p < 0,001$), du taux de survie à 1 an (42% vs 24%), de la SSP (3,5 mois vs 2,0 mois, HR 0,62, IC95% [0,47-0,81], $p < 0,001$) et du TRO (20% vs 9%, $p = 0,008$). La durée de réponse était nettement améliorée avec 25,2 mois dans le groupe traité par Nivolumab contre 8,4 mois dans celui traité par Docetaxel. Checkmate 057 a également montré une amélioration de la SG (12,2 mois vs 9,4 mois, HR 0,73, IC95% [0,59-0,89], $p = 0,002$), du TRO (19% vs 12%, $p = 0,02$) mais pas de la SSP (2,3 vs 4,2 mois, HR 0,92, IC95% [0,77-1,10], $p = 0,39$).

La *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la prescription de Nivolumab en 2^{ème} ligne thérapeutique de la prise en charge des CBNPC épidermoïdes en mars 2015 et non-épidermoïdes en octobre 2015. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a également validé le Nivolumab dans ces indications en 2015 et 2016.

Le Nivolumab a également été étudié en 1^{ère} ligne thérapeutique. Checkmate 026 (44), évaluait l'efficacité du Nivolumab en 1^{ère} ligne thérapeutique des CBNPC de stade IV ou en rechute avec une expression de *PD-L1* d'au moins 1%, par rapport à une chimiothérapie à base de sel de platine. La SSP était de 4,2 mois vs 5,9 mois (HR 1,15, IC95% [0,95-1,45], p = 0,25), la SG était de 14,4 mois vs 13,2 mois (HR 1,02, IC95% [0,80-1,30]) (44). Le Nivolumab a aussi été étudié dans une étude de phase I en association avec la chimiothérapie en 1^{ère} ligne du traitement de CBNPC de stade IIIB ou IV. Les régimes de chimiothérapie auxquels il était associé étaient soit Cisplatine-Pemetrexed, soit Cisplatine-Gemcitabine, soit Carboplatine-Paclitaxel. 45% des patients avaient présenté un effet indésirable de grade 3-4. Les TRO allaient de 33 à 47%, la SSP de 4,8 à 7,1 mois, la SG 11,6 à 19,2 mois (45).

Enfin une association entre Nivolumab et Ipilimumab (voir plus loin) en 1^{ère} ligne du traitement des CBNPC de stade IV exprimant *PD-L1* à $\geq 1\%$ a été testée par rapport au Nivolumab seul ou associé à la chimiothérapie et à la chimiothérapie seule (Checkmate 227) (46). Le taux de SSP à 1 an était de 30,9% avec l'association Nivolumab-Ipilimumab et de 17,0% avec la chimiothérapie (HR pour la progression ou le décès de 0,83, IC95% [0,68-0,99]) quel que soit le statut du *Tumour mutational burden (TMB)* ou de *PD-L1*. Les résultats étaient plus marqués en présence d'un *TMB* élevé et d'un taux d'expression tumorale de *PD-L1* $< 1\%$ avec un taux de SSP à un an de 45 % vs 8 %, HR 0,48 (IC895% [à,27-à,85]).

Pembrolizumab

Il s'agit également d'un anticorps IgG4 monoclonal anti-*PD-1*.

En 2^{ème} ligne du traitement de CBNPC avancés exprimant *PD-L1* à $\geq 1\%$, il a montré un allongement de la SG : 10,4 mois dans le groupe Pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 mois dans le groupe Pembrolizumab 10 mg/kg vs 8,5 mois pour le Docetaxel (HR 0,71, IC95% [0,58-0,88] pour le 1^{er} groupe et HR 0,61, IC95% [0,49-0,74] pour le 2^{ème} groupe) (KEYNOTE 010) (47).

En 1^{ère} ligne thérapeutique des CBNPC avancés avec une expression tumorale de *PD-L1* $\geq 50\%$, l'étude Keynote 024 (48) a montré une amélioration de la SSP (10,3 mois vs 6,0 mois pour la chimiothérapie à base de doublet de sel de platine, HR 0,50, IC95% [0,37-0,68], $p = 0,005$) et une diminution du risque de décès (HR 0,60, IC95% [0,41-0,89], $p = 0,005$). Le Pembrolizumab améliorait également significativement la qualité de vie (HR 0,66, IC95% [0,44-0,97], $p = 0,029$) (49). L'étude KEYNOTE 042, encore en cours, évalue l'efficacité du Pembrolizumab en 1^{ère} ligne thérapeutique par rapport au Carboplatine-Paclitaxel ou au Carboplatine-Pemetrexed chez des sujets présentant une expression tumorale de *PD-L1* $\geq 1\%$ (50). Les résultats préliminaires suggèrent une amélioration de la SG pour des taux de *PD-L1* sur la tumeur $\geq 50\%$ (20,0 vs 12,2 mois, HR 0,69, IC95% [0,56-0,85], $p = 0,0003$), $\geq 20\%$ (17,7 vs 13,0 mois, HR 0,77, IC95% [0,64-0,92], $p = 0,002$) et $\geq 1\%$ (16,7 vs 12,1 mois, HR à 0,81, IC95% [0,0018]) (51).

Enfin, Pembrolizumab a été utilisé en association à la chimiothérapie par sel de platine-Pemetrexed en 1^{ère} ligne thérapeutique par rapport à la chimiothérapie seule pour les CBNPC avancés non épidermoïdes (52). La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe recevant l'association Pembrolizumab-chimiothérapie et était de 11.3 mois pour la chimiothérapie seule (HR 0,49, IC95% [0,38-0,64], $p < 0,001$). La SSP était également améliorée par le Pembrolizumab (8,8 vs 4,9 mois, HR 0,52, IC95% [0,43-0,64], $p < 0,001$).

Une autre étude, KEYNOTE 407, étudie l'association du Pembrolizumab au Carboplatine-Paclitaxel ou nab-Paclitaxel en 1^{ère} ligne thérapeutique quel que soit le statut PD-L1. Des résultats préliminaires présentés à l'*American Society of Thoracic Oncology* 2018 sont en faveur d'un allongement de la SG (15,9 mois vs 11,3 mois, $p = 0,0008$) (53).

Le Pembrolizumab a été approuvé par la FDA en 2015 pour la seconde ligne et 2016 pour la première ligne et par les autorités françaises en 2016-2017.

b. Anti-PD-L1

Atezolizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le *PD-L1*.

OAK (54), l'essai de phase III en seconde ligne de prise en charge des CBNPC a prouvé la supériorité de l'anti-*PD-L1* face au Docetaxel avec une amélioration de SG 13,8 vs 9,6 mois (HR 0,73, IC95% [0,62-0,87], $p = 0,0003$). Il est, à ce jour validé par les autorités américaine et françaises du médicament dans le CBNPC localement avancés ou métastatiques précédemment traité par une ligne de traitement systémique.

IMpower 150 (55) a évalué l'efficacité de l'Atezolizumab en 1^{ère} ligne en association au Carboplatine, Paclitaxel et Bevacizumab dans les CBNPC non épidermoïdes. L'essai a montré un avantage en présence d'Atezolizumab par rapport à son absence en termes de SG (19,2 mois vs 14,7 mois, HR 0,78, IC95% [0,64-0,96], $p = 0,02$), de SSP (8,3 vs 6,8 mois, HR 0,62, IC95% [0,52-0,74], $p < 0,001$) quel que soit le statut PD-L1 tumoral. Une étude en cours, IMPower 132, teste le traitement en 1^{ère} ligne par Carboplatine ou Cisplatine

associé au Pemetrexed seul ou avec l'Atezolizumab suivi par une maintenance Pemetrexed seul ou Pemetrexed-Atezolizumab. Les résultats préliminaires suggèrent une amélioration de la SSP (7,6 vs 5,2 mois, HR 0,596, $p < 0,0001$) mais pas de la survie globale (56).

Durvalumab

L'efficacité de cet anticorps anti-*PD-L1* a été étudiée dans le cadre d'une maintenance après radiothérapie associée à la chimiothérapie à base de sel de platine lors du traitement d'un CBNPC de stade III non résécable *versus* placebo. Le Durvalumab permettait un allongement de la SSP (16,8 vs 5,6 mois, HR 0,52, IC95% [0,42-0,65], $p < 0,001$) et du temps avant une première métastase ou le décès (23,2 mois vs 14,6 mois, $p < 0,001$) (essai PACIFIC (30)). Il a reçu l'agrément de la FDA et de l'HAS dans cette indication en 2018.

Avelumab

Une étude de phase III, présentée lors de la *World Conference of Lung Cancer 2018*, comparant Avelumab et Docetaxel en 2^{ème} ligne thérapeutique de CBNPC n'a pas montré d'amélioration de la SG pour la population exprimant *PD-L1* $\geq 1\%$ (11,4 mois vs 10,3 mois, HR 0,90, $p = 0,1627$) (57).

5.2 Inhibiteurs de l'axe CTLA4

Ipilimumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre *CTLA4*.

L'association en première ligne de l'Ipilimumab à la chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel pour les CBNPC de type épidermoïde et de stade IV, suivi d'une maintenance par Ipilimumab n'a pas établi de supériorité par rapport au doublet de chimiothérapie en termes de SG (13,4 vs 12,4 mois, HR 0,91, IC95% [0,77-1,07], p = 0,25) (58).

Il n'y a pas à ce jour d'approbation pour l'utilisation de l'Ipilimumab dans le CBNPC par la FDA ou l'HAS.

Tremelimumab :

Seul un essai de phase I a été publié à ce jour, en association au Durvalumab, dans le traitement des CBNPC avancés. 37% des patients avaient présenté un effet secondaire grave. Une réponse objective avait été confirmée chez 22 à 29% des patients (59).

Les différentes options thérapeutiques en termes d'immunothérapie dans le traitement des CBNPC sont résumées dans la **Figure 3**.

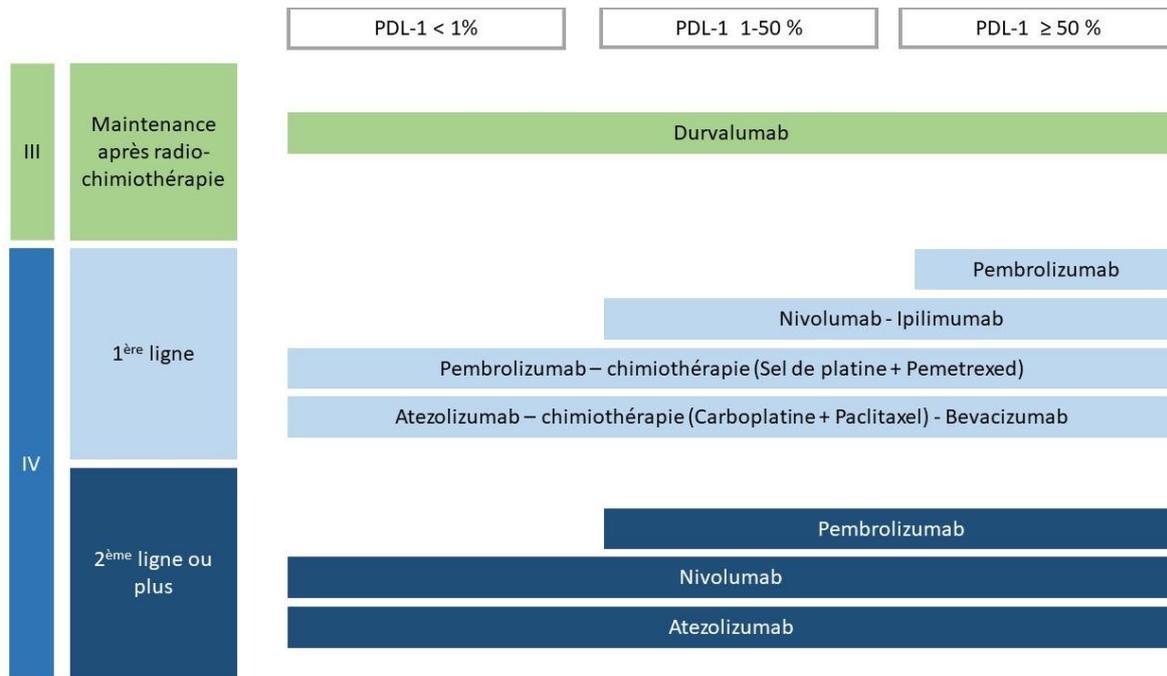


Figure 3 : Place des immunothérapies dans le CBNPC aujourd'hui

Sur la base des essais de phase III terminés

III: CBNPC de stade III selon TNM; IV : CBNPC de stade IV selon TNM

3. Effets secondaires immunomédiés

Du fait de leur mécanisme d'action, de nouveaux effets secondaires ont été décrits, appelés effets-secondaires immunomédiés (ESIM) ou « *Immune-related adverse events* » en anglais (IRAEs).

Ce sont les effets secondaires liés au traitement et présumés d'origine inflammatoire mais nous ne disposons que rarement de données histologiques permettant de confirmer leur nature inflammatoire.

5.1 Différentes atteintes d'organe décrites

Les ESIM peuvent atteindre la peau et les muqueuses (vitiligo, syndrome Stevens-Johnson), le système gastro-intestinal (diarrhée, colite), créer des hépatites, des pancréatites, des troubles endocriniens (thyroïdite, hypophysite, insuffisance surrénalienne aiguë, diabète sucré), des pneumopathies, des atteintes ophtalmologiques (conjonctivite, uvéite, épisclérite), des atteintes neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, méningite aseptique, *posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)*, myélite transverse et des polyarthrites. (60)

Tous grades confondus, les plus fréquents avec les anti-*PD-1* ou anti-*PD-L1* sont l'hypothyroïdie avec une incidence de 5,6%, les pneumopathies (2,2%), la colite (0,7%), l'hépatite (0,2%) et l'hypophysite (0,3%). Parmi les ESIM de grade 3 ou 4 le plus courant est la pneumopathie avec une incidence de 1,4% (61).

Concernant les anti-CTLA4, les ESIM les plus communs sont : colite, diarrhées, vitiligo, hypophysite, hypothyroïdie, élévation des transaminases.

5.2 Physiopathologie présumée

L'apparition d'un ESIM serait causée, lors de l'utilisation d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, par l'induction d'une aberration entre lymphocytes T effecteurs et régulateurs aboutissant à une réponse inflammatoire paradoxale en tissu sain.

Par ailleurs, les axes *CTLA4* et *PD-1/PD-L1* sont connus pour participer à certaines pathologies auto-immunes comme la maladie de Hashimoto, la maladie cœliaque, le diabète sucré, la myasthénie, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Addison (60).

Par analogie, il serait donc cohérent que ce dérèglement entre lymphocytes T effecteurs et régulateurs soit à l'origine de la production d'auto-anticorps responsables de maladies auto-immunes telles que celles suscitées. Cependant, il est très rare que ces auto-anticorps circulants aient été retrouvés dans les ESIM (60).

5.3 Prise en charge

En cas d'ESIM de grade 1 selon la Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE), une simple surveillance est recommandée. Pour les grades 2 on recommande une suspension de l'immunothérapie et une administration de corticoïdes en topiques ou de manière systémique. Lors d'un grade 3, il faut hospitaliser le patient, administrer des corticoïdes par voie orale ou intraveineuse, suspendre le traitement et, en l'absence

d'amélioration après 3 à 5 jours, un autre traitement immunosuppresseur devait être considéré. Enfin, en cas de grade 4, l'immunothérapie devra être arrêtée de manière définitive et la même prise en charge que pour les grades 3 devra être entreprise (62).

4. Immunothérapie et atteinte secondaire pulmonaire

5.1 Pneumopathies et traitements anticancéreux

En effet, l'apparition indésirable de pneumopathies lors de l'utilisation d'autres traitements anti-cancéreux est un phénomène établi avec, pour les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'*EGFR* une incidence de 3,98 % à 6,5 %, de 1,2 % pour le Cetuximab (anticorps monoclonal dirigé contre l'*EGFR*), de 0,37 % pour le Bevacizumab, de 2,9 % pour le Dasatinib (inhibiteur de la kinase BCR-ABL utilisé dans la leucémie myéloïde chronique). En revanche, pour l'Everolimus qui est un inhibiteur de « *mammalian target of rapamycin* » (*mTOR*), l'incidence peut monter jusqu'à 17,4% quand il est utilisé en tant qu'anti-cancéreux mais est seulement de 0,3 % s'il est employé en tant qu'immunosuppresseur lors des transplantations d'organes où il est utilisé à de plus petites doses. (63)

A propos des pneumopathies induites par les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'*EGFR* et notamment lors d'études comparant le Gefitinib et la chimiothérapie au Japon, l'incidence est plus importante sous Gefitinib (4,5% vs 1,7%), d'autant plus lors des quatre premières semaines de traitement. Certains facteurs de risques sont évoqués tels que l'état général, la notion de tabagisme actif ou passé et la préexistence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID). Dans une étude cas-témoins rétrospective, la

mortalité à 12 semaines des patients atteints d'une pneumopathie interstitielle sous Gefitinib était de 31,6% (64,65) alors que la mortalité des PID sous immunothérapie à 4 mois sera évaluée à 31,9% (66)

5.2 *Pneumopathie immunomédiée (PIM) (67)*

a. Physiopathologie présumée

PD-1 interagit avec *PD-L1* mais aussi avec *PD-L2*. Le blocage de *PD-1*, rendant impossible la liaison à *PD-L1*, réinstaura l'immunité antitumorale mais il bloque également la liaison à *PD-L2*. Or, *PD-L2* a montré, dans une étude animale, un intérêt dans l'immunité respiratoire. En effet, des modèles murins *PD-L2* *-/-* présentaient une hyperréactivité bronchique plus importante, avec des taux de lymphocytes natural killer et d'IL-4 plus importants dans l'interstitium pulmonaire (68). Par ailleurs, l'administration d'un anticorps anti-*PD-L2* à des souris représentant un modèle d'asthme allergique entraînait une augmentation de l'infiltration en polynucléaires éosinophiles et en lymphocytes ainsi qu'une élévation du taux d'IgE sanguines (69).

Il semblerait donc que la liaison de *PD-1* à *PD-L2* soit cruciale dans le développement de la tolérance respiratoire et en bloquant cette interaction par les anticorps anti-*PD-1* il y aurait une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire et du taux d'interleukine (notamment IL-4) qui pourrait être toxique pour le parenchyme sain.

Par ailleurs, émerge la notion d'immunostat selon laquelle le système immunitaire est variable et agit différemment en fonction de l'organe où se situe le cancer. Il régule le niveau de « sensibilité immunitaire », qui devrait être par exemple élevé dans le sang et

plus faible dans le système digestif et le poumon du fait de leur contact avec l'environnement extérieur. (33)

Ceci pourrait expliquer la plus forte prévalence des PIM dans le traitement des cancers bronchopulmonaires (5%, tous grades confondus, pour le Nivolumab en 2^{ème} ligne du traitement des carcinomes épidermoïdes (41) que dans celui des mélanomes (1,5%)(70), et inversement la fréquence des vitiligos induit par le traitement dans le mélanome (10,7% tous grades confondus) (70) qui est plutôt rare pour le cancer bronchique (0% dans Checkmate 017 et dans Checkmate 057).

b. Données épidémiologiques

Incidence

Les incidences de PIM en fonction du type d'immunothérapie sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : incidence des pneumopathies immunomédiées en fonction des spécialités utilisées parmi anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA4

	Auteur	Phase	Ligne	Modalités	Tous grades	Grades 3-5	
Anti-PD-1	Nivolumab	Brahmer et al.	III	2L	Monothérapie	5 %	1 %
		Borghaei et al.	III	2L	Monothérapie	2 %	1 %
		Carbone et al.	III	1L	Monothérapie	3 %	2 %
		Hellmann et al.	III	1L	+ Ipilimumab	NC	NC
		Rizvi et al.	I	1L	+ Platine – Pemetrexed ou Paclitaxel ou Gemcitabine	0 – 20 %	0 – 13 %
	Pembrolizumab	Herbst et al.	III	2L	Monothérapie	5 – 8 %	0 – 2 %
		Reck et al.	III	1L	Monothérapie	6 %	3 %
		Gandhi et al.	III	1L	+ Sel de platine – Pemetrexed	4 %	3 %
		Paz-Ares et al.	III	1L	+ Carboplatine – Paclitaxel	7 %	NC
	Anti-PD-L1	Atezolizumab	Rittmeyer et al.	III	2L	Monothérapie	1 %
Socinski et al.			III	1L	+ Bevacizumab - Pemetrexed - Carboplatine	NC	NC
Antonia et al.			III		Maintenance	11 %	2 %
Antonia et al.			Ib	2L	+ Tremelimumab	5 %	4 %
Avelumab		Gulley et al.	Ib	2L	Monothérapie	0 %	1 %
		Szczesna et al.	III	2L	Monothérapie	NC	NC
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	Govindan et al.	III	1L	+ Carboplatine – Paclitaxel	1 %	0 %

2L: 2ème ligne; 1L : 1^{ère} ligne ; NC : non connu

Caractéristiques cliniques des patients atteints de PIM

Dans une étude de Delaunay et al., 84,4 % des sujets atteints de PIM étaient des hommes et les sujets non-fumeurs étaient moins nombreux (20 %). La plupart étaient atteints d'un cancer bronchique (75 %) et pour les patients atteints d'un mélanome et présentant une PIM, 67 % avaient au moins une métastase pulmonaire.

Pronostic

Toujours dans l'étude de cohorte de Delaunay, la SG à 6 mois était de 58,1 %, IC95% [37,7-73,8]. Parmi les patients décédés (n=19), 6 étaient décédés de la PIM en elle-même, 11 par progression tumorale, 1 par embolie pulmonaire et 1 par pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*. La survenue d'une PIM impacte le pronostic vital par l'atteinte inflammatoire mais aussi par les effets de la suspension du traitement anti-cancéreux ou des traitements immunosuppresseurs utilisés pour traiter cette atteinte.

c. Description

Clinique

Les symptômes les plus fréquents sont la dyspnée, la toux, rarement de la fièvre. Certains patients peuvent même être asymptomatiques.

Délai d'apparition

La médiane d'apparition est de 2,3 mois (0,2 – 27,4 mois). 42 % des sujets qui développent une PIM le font dans les 2 mois après l'initiation du traitement, 26,6 % le font entre 2 et 4 mois, 17,2 % entre 4 et 6 mois, 14,1 % après 6 mois (66).

La précocité d'apparition d'une PIM ne semble pas influencer sa gravité avec une médiane de 2,8 mois pour les grades 1 et 2 et de 2,2 mois pour les grades 3 à 5 ($p = 0,32$).

A noter, dans l'étude de M. Delaunay et al, un cas de PIM chez un patient présentant une fibrose pulmonaire idiopathique avec un délai d'apparition de 3 semaines et un autre chez un patient atteint de polyangéite granulomateuse avec un délai d'apparition de 10 semaines. Ces 2 patients avaient donc eu une PIM avec un délai plus court que les sujets avec un parenchyme pulmonaire initialement sain.

Description radiologique

On note la présence de verre dépoli sur 81,3 % des scanners des patients atteints de PIM (66), les condensations alvéolaires sont présentes, quant à elles, dans 53,1 % des cas, les bronchectasies dans 17,2 %, l'épaississement des septas interlobulaires dans 15,6 % et les réticulations intra-lobulaires dans 21,9 % des cas. L'atteinte est diffuse dans 78,9 % des cas.

Le pattern radiologique le plus souvent retrouvé est celui de la pneumonie organisée, représentant 23,4 % des PIM, suivi par la pneumopathie d'hypersensibilité (15,6%), la pneumopathie interstitielle non spécifique (7,8 %) et la bronchiolite (6,3 %).

Description cytologique et histologique :

Dans la cohorte de Delaunay M, un lavage broncho-alvéolaire avait pu être réalisé chez 55,6 % des malades. Il retrouvait une alvéolite à lymphocytes T dans 37,5 % des cas. Une alvéolite lymphocytaire avait également été retrouvée chez un homme de 70 ans dont le cas avait été publié par l'équipe de V. Gounant avec 32,5 % de lymphocytes dans le lavage (71).

La biopsie pulmonaire réalisée chez une femme de 63 ans atteinte d'une PIM montrait des granulomes giganto-cellulaires avec macrophages CD68+, entourés de lymphocytes T CD4+ > CD8+ de type sarcomatoïdes et des lésions focales de pneumonie organisée.

d. Prise en charge et Evolution :

Lors d'une PIM de grade 1, il est proposé une interruption temporaire du traitement. Pour les grades 2, on interrompra également le traitement et on prescrira des corticoïdes à 2 mg/kg/j, une réévaluation des symptômes devra être effectuée tous les 3 jours maximum. Pour les grades 3, en plus du traitement précédent, on proposera une hospitalisation et en l'absence d'amélioration après 48 heures, on discutera l'association d'un autre immunosuppresseur. Les grades 4 devront bénéficier d'une prise en charge en unité de soins intensifs (62,72).

Rechutes : certaines données rapportent un risque de rechute de la PIM mais sont trop peu nombreuses pour en tirer des conclusions. La plupart étaient cependant liées à une reprise du traitement par immunothérapie. On pourrait également questionner le rôle du

délai de la clairance tissulaire des inhibiteurs de check-point immunitaire notamment par le Nivolumab présentant une demi-vie de 27 jours.

Les protocoles d'études et, de fait, les autorisations de mise sur le marché et les résumés des caractéristiques des différents produits ne recommandent pas le traitement par immunothérapie en cas de pathologie auto-immune préexistante, ni en cas de maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou interférant avec la détection ou la prise en charge des effets indésirables pulmonaires évalués comme liés au traitement.

Toutefois, il est nécessaire de s'assurer de l'augmentation du risque de PIM chez des patients présentant des images radiologiques alvéolo-interstitielles (IRAI) avant immunothérapie. En effet, il est probable qu'en étude de « vraie vie », certains patients présentent des IRAI préalables, sans pour autant constituer un pattern radiologique complet et être atteint d'une maladie pulmonaire interstitielle, et soient tout de même traités par immunothérapie. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude s'intéressant à la survenue ou non de PIM en présence d'IRAI préalable. Il n'existe pas non plus, à notre connaissance, d'étude évaluant les pratiques d'interprétation des scanners concernant la recherche systématique d'éléments interstitiels avant la prescription d'immunothérapie.

Cette réflexion a notamment été inspirée par le Bevacizumab. En effet, un des effets indésirables les plus fréquents du Bevacizumab est l'hypertension artérielle (HTA). Ainsi, la préexistence d'une HTA était un critère de non-inclusion dans les essais portant sur le Bevacizumab et il était recommandé de ne pas traiter les patients hypertendus avec l'anti-VEGF. Or, des données post-hoc ont finalement conclu à une absence de différence d'incidence d'une HTA sévère entre des patients préalablement normotendus ou

présentant une hypertension contrôlée sous traitement. Ces données ont permis d'élargir la population pouvant bénéficier du Bevacizumab aux patients traités et contrôlés sous traitement pour une HTA chronique (73).

Nous avons donc constitué une cohorte de patients ayant reçu une immunothérapie pour un CBNPC. Un recueil de données cliniques, radiologiques et de survie a été effectué. Les comptes rendus des scanners d'évaluation effectués à l'initiation et à la fin de l'immunothérapie ont été relevés, et une relecture de ces scanners a été demandée à des radiologues associés à l'étude et informés de ces objectifs.

L'objectif principal était d'évaluer l'association entre l'incidence des pneumopathies immunomédiées et la présence d'images radiologiques alvéolo-interstitielles (IRAI) sur les scanners pré-thérapeutiques.

Les objectifs secondaires comprenaient : l'étude de l'association entre PIM et caractéristiques cliniques ; la comparaison entre la lecture des comptes-rendus (CR) des scanners et la relecture des images de scanner par les radiologues associés à l'étude ; et les données de SG et SSP.

III. MATERIEL ET METHODES

1. Patients

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique. Ainsi, les patients suivis dans le service d'oncologie et innovations thérapeutiques du centre hospitalier universitaire de Marseille (Pr Barlesi, Hôpital Nord) et ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires en monothérapie ou en combinaison pour un CBNPC localement ou non avancé ou en rechute entre avril 2013 et juin 2017 ont été inclus. Les critères de non inclusion étaient un âge inférieur à 18 ans et l'absence de scanner pré-immunothérapie disponible. Ils avaient tous signé un consentement permettant l'utilisation de données recueillies dans les soins courants à des fins de recherche.

Les accords de comité d'éthique ont été délivrés par le Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO), accord n°2017-027.

2. Données

L'ensemble des données étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé des patients.

5.1 Recueil des données cliniques :

Etaient recueillis des données épidémiologiques telles que l'âge au diagnostic, le sexe, le statut vis-à-vis de l'exposition tabagique ou à l'amiante, l'histologie, le profil

mutationnel, le stade TNM (7^{ème} édition) au diagnostic et le régime de traitement préalable du patient (i-e radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie, thérapie bio guidée, type d'immunothérapie).

Mais aussi des données concernant les symptômes respiratoires en début et en fin d'immunothérapie (dyspnée, toux, expectorations, douleurs thoraciques et hémoptysies), des données d'efficacité du traitement reçu et des données de survie.

5.2 Recueil des données radiologiques :

Deux types de données étaient recueillies : d'une part la lecture par le clinicien du compte-rendu (CR) de scanner établis par les radiologues dans le cadre des soins courants et d'autre part la relecture des images de scanners par 2 médecins seniors et 1 médecin junior associés à l'étude sensibilisés à la recherche d'IRAI. Etaient analysés pour chaque patient, le scanner avant immunothérapie et le scanner après immunothérapie.

La relecture par les radiologues se faisait sans accès aux données cliniques des sujets.

Les IRAI recherchées étaient les « épaissement des septas interlobulaires » (SIL), les « réticulations intra-lobulaires » (RIL), le « verre dépoli » (VD), la « condensation alvéolaire » (CA), les « micronodules », les « bronchectasies ou dilatations des bronches par traction » (BT) (74).

Était considérée comme une PIM toutes apparition ou aggravation des IRAI dont l'étiologie n'était pas documentée (les progressions, infections ou pneumopathies post-radiques n'étaient pas considérées comme PIM).

3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médiane et interquartile (IRQ) (celles non normalement distribuées). Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs (%). Les variables qualitatives sont comparées au moyen du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher (si effectif théorique inférieur à 5). Les variables quantitatives sont comparées à l'aide du t-test ou du test non paramétrique de Mann-Whitney (celles non normalement distribuées). Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et les différences entre les groupes étaient analysées en utilisant le test de log-rank. Le rapport des risques instantanés (Hazard ratio ou HR) a été estimé à l'aide du modèle de Cox. L'ensemble des tests a été évalué au seuil de significativité alpha 0.05. Les analyses multivariées ont été réalisées en incluant seulement les variables ayant un $p < 0,05$ en univarié. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 20.

IV. RESULTATS

1. Patients

La Figure 4 détaille l'inclusion des patients dans notre étude.

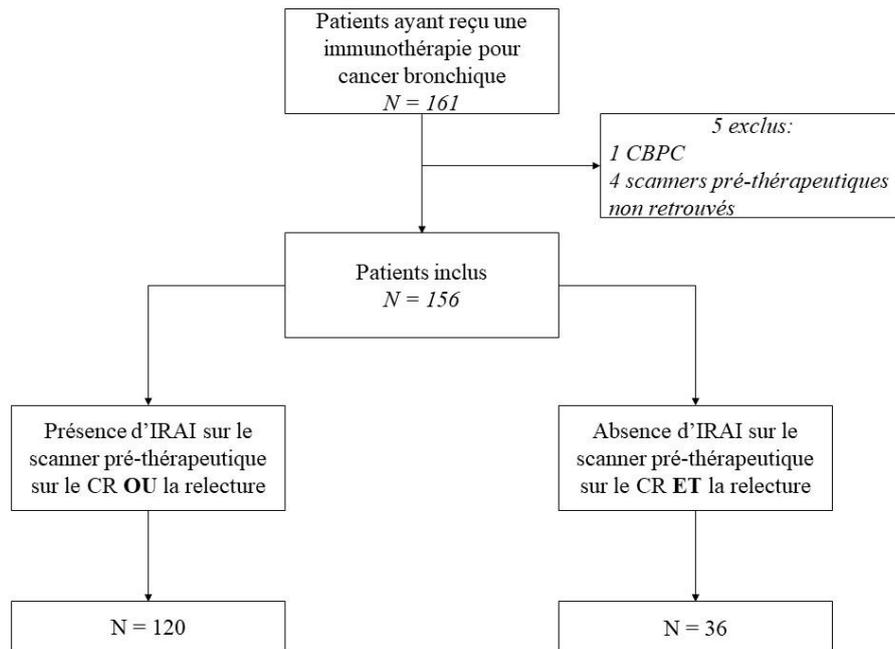


Figure 4 : Flow chart

CBPC: carcinome bronchique à petites cellules, IRAI : images radiologiques alvéolo-interstitielles, CR : compte-rendu

La médiane d'âge de notre population était de 63 ans [40-84 ans] et le reste des caractéristiques cliniques sont détaillées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Total (N = 156)		N (%)
Sexe	Homme	108 (69,2%)
	Femme	48 (30,8%)
Age	< 65 ans	93 (59,6%)
	≥ 65 ans	63 (40,4%)
Statut tabagique	Ancien Fumeur	95 (60,9%)
	Fumeur actif	35 (22,4 %)
	Non Fumeur	17 (10,9 %)
	Inconnu	9 (5,8 %)
Histologie	Epidermoïde	36 (23,1 %)
	Non épidermoïde	120 (76,9 %)
Traitement préalable	Chirurgie	28 (17,9 %)
	Radiothérapie	36 (23,1 %)
	Chimiothérapie	139 (89,1 %)
	Immunothérapie	10 (6,4 %)
	Thérapie bioguidée	5 (3,2 %)
	Autre	2 (1,3 %)
Type d'immunothérapie reçue		
Anti-PD-1	Nivolumab	121 (77,6 %)
	Pembrolizumab	7 (4,5 %)
Anti-PD-L1	Atezolizumab	9 (5,8%)
	Durvalumab	8 (5,1 %)
	Avelumab	4 (2,6 %)
Anti-CTLA-4	Ipilimumab	1 (0,6 %)
	Tremelimumab	3 (1,9 %)
Association	Durvalumab-Tremelimumab	2 (1,3 %)
	Nivolumab-Urelumab	1 (0,6 %)

2. Incidence des PIM chez les patients présentant des images radiologiques alvéolo-interstitielles (IRAI) initiales

Avant de débiter un traitement par immunothérapie, 120 patients (76,9 %) présentaient des IRAI que ce soit sur le CR de scanner ou après relecture des radiologues. Il s'agissait le plus souvent de condensations alvéolaires (n = 96, 61,5 %), d'épaississement des septas interlobulaires (n = 72, 46,2 %), de verre dépoli (n = 60, 38,5 %) et de micronodules (n = 58, 37,2%). Plus rarement on retrouvait des réticulations intra-lobulaires (n = 28, 17,9 %) ou de bronchectasies par traction (n = 13, 8,3 %).

Les patients d'au moins 65 ans avaient significativement plus d'IRAI sur la scanner initial. (Tableau 3)

Les patients présentant des IRAI en pré-traitement avaient autant de symptômes que les autres (p = 0,371) que ce soit pour la toux (p = 0,247), la dyspnée (p = 0,364), les expectorations (p = 0,521), les hémoptysies (p = 0,763), ou la douleur thoracique (p = 0,776).

En analyse multivariée, les patients ayant un antécédent de traitement par radiothérapie curative avaient tendance à présenter plus d'IRAI au moment de leur prise en charge avec un OR à 0,34 (IC95% [0,12-1,2], p = 0,055).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients en fonction de la présence ou non d'une IRAI sur le scanner initial

Caractéristiques (<i>effectif</i>)	Présence d'IRAI (n, %)	Absence d'IRAI (n, %)	p	
Age	< 65 ans (93)	66 (71,0 %)	0,032	
	≥ 65 ans (63)	54 (84,4%)		9 (14,3%)
Sexe	Homme (108)	80 (74,1%)	0,205	
	Femme (48)	40 (83,3%)		8 (16,7%)
Tabac	Actif (35)	23 (65,7%)	0,188	
	Sevré (95)	77 (81,1%)		18 (18,9%)
	Non-fumeurs (17)	13 (76,5%)		4 (23,5%)
Histologie	Non épidermoïde (120)	94 (78,3%)	0,445	
	Epidermoïde (36)	26 (72,2%)		10 (25,8%)
Mutation	Absence (57)	44 (77,2%)	0,711	
	Présence (60)	48 (80,0 %)		12 (20,0 %)
Traitements préalables	Chirurgie (28)	19 (67,9%)	9 (32,1 %)	0,209
	Radiothérapie pulmonaire* (36)	31 (86,1%)	5 (13,9%)	0,094
	Chimiothérapie (142)	108 (76,1%)	34 (23,9%)	1,000

* comprend la radiothérapie adjuvante, curative ou palliative au niveau pulmonaire
 IRAI : images radiologiques alvéolo-interstitielles

Avoir une IRAI sur le scanner initial n'était pas un facteur de risque de développer une PIM (OR : 0,672 IC 95% [0,210-2,154], $p = 0,502$). En revanche, les bronchectasies par traction représentaient un facteur de risque significatif de survenue d'une PIM (Figure 5).

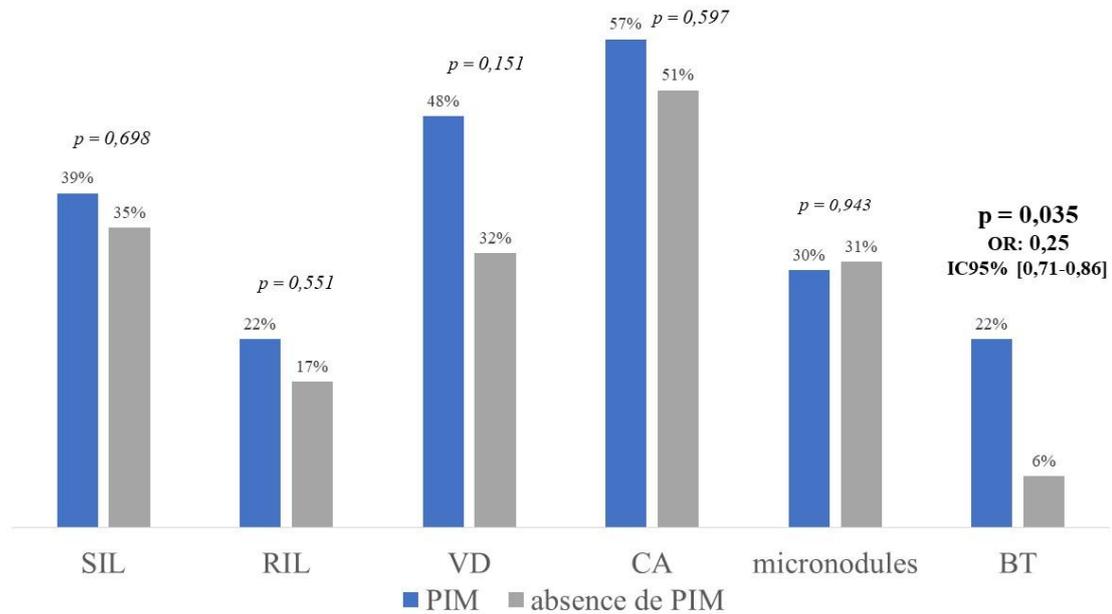


Figure 5 : Facteurs de risque de PIM en fonction des sous-types d'IRAI sur le scanner initial

SIL : épaissement des septas interlobulaires, RIL : réticulations intra lobulaires, VD : verre dépoli, CA : condensations alvéolaires, BT : bronchectasies par traction, PIM : pneumopathie immunomédiée, OR : Odds ratio

3. Incidence des PIM en fonction des caractéristiques cliniques

Concernant les patients qui ont présenté une PIM en cours de traitement (n = 23), la médiane d'âge était de 65 ans, principalement des hommes, anciens fumeurs et avec un carcinome non épidermoïde. Ils avaient reçu majoritairement un traitement par Nivolumab (n = 20, 87,0 %). Aucun de ces critères n'était statistiquement différent avec les patients n'ayant pas présenté de PIM. Il n'existait pas non plus de différence significative pour la présence de mutation tumorale ou non, le recours à une chirurgie ou une radiothérapie préalable. Les caractéristiques des patients atteints de PIM sont résumées dans le Tableau 4.

Une PIM pouvait être asymptomatique dans 65,2 % des cas. Le symptôme le fréquemment rencontré était la dyspnée (30,4 %).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des groupes ayant présenté une PIM ou non

Caractéristiques (<i>effectif</i>)		PIM (23) (n, %)	Absence de PIM (109) (n, %)	p
Age	< 65 ans (77)	12 (52,2%)	65 (59,6%)	0,510
	≥ 65 ans (55)	11 (47,8%)	44 (40,4%)	
Sexe	Homme	17 (73,9%)	78 (71,6%)	0,819
	Femme	6 (26,1%)	31 (28,4%)	
Tabac	Actif	6 (26,1%)	20 (19,4%)	0,724
	Sevré	14 (60,9%)	71 (68,9%)	
	Non-fumeurs	3 (13,0%)	12 (11,7%)	
Histologie	Non épidermoïde	15 (65,2%)	85 (78,0%)	0,194
	Epidermoïde	8 (34,8%)	24 (22,0%)	
Mutation	Absence	7 (30,4%)	38 (34,9%)	0,981
	Présence	8 (34,8%)	44 (40,4%)	
Traitements préalables	Chirurgie	4 (17,4%)	20 (18,3%)	1,000
	Radiothérapie pulmonaire*	10 (43,5%)	22 (20,2%)	0,165
	Radiothérapie curative	9 (39,1%)	16 (14,7%)	0,015
	Chimiothérapie	22 (96,0%)	97 (89,0%)	0,210
Type d'immunothérapie	Nivolumab	20 (87,0%)	79 (72,5%)	1,000
	Autre	3 (13,0%)	30 (27,5%)	

* Radiothérapie adjuvante, curative ou palliative au niveau pulmonaire

4. Comparaison entre les comptes-rendus (CR) de scanner et la relecture des radiologues

Il y avait de grandes différences quant à l'expression de la présence d'IRAI en fonction du CR et de la relecture par les radiologues avec des coefficients de variations allant de 41,1% à 52,5%. A la relecture, les radiologues trouvaient en moyenne 27,5% plus de stabilités sur les IRAI entre le scanner initial et le scanner en fin de traitement et ils remarquaient moins d'aggravations et d'améliorations (Figure 6).

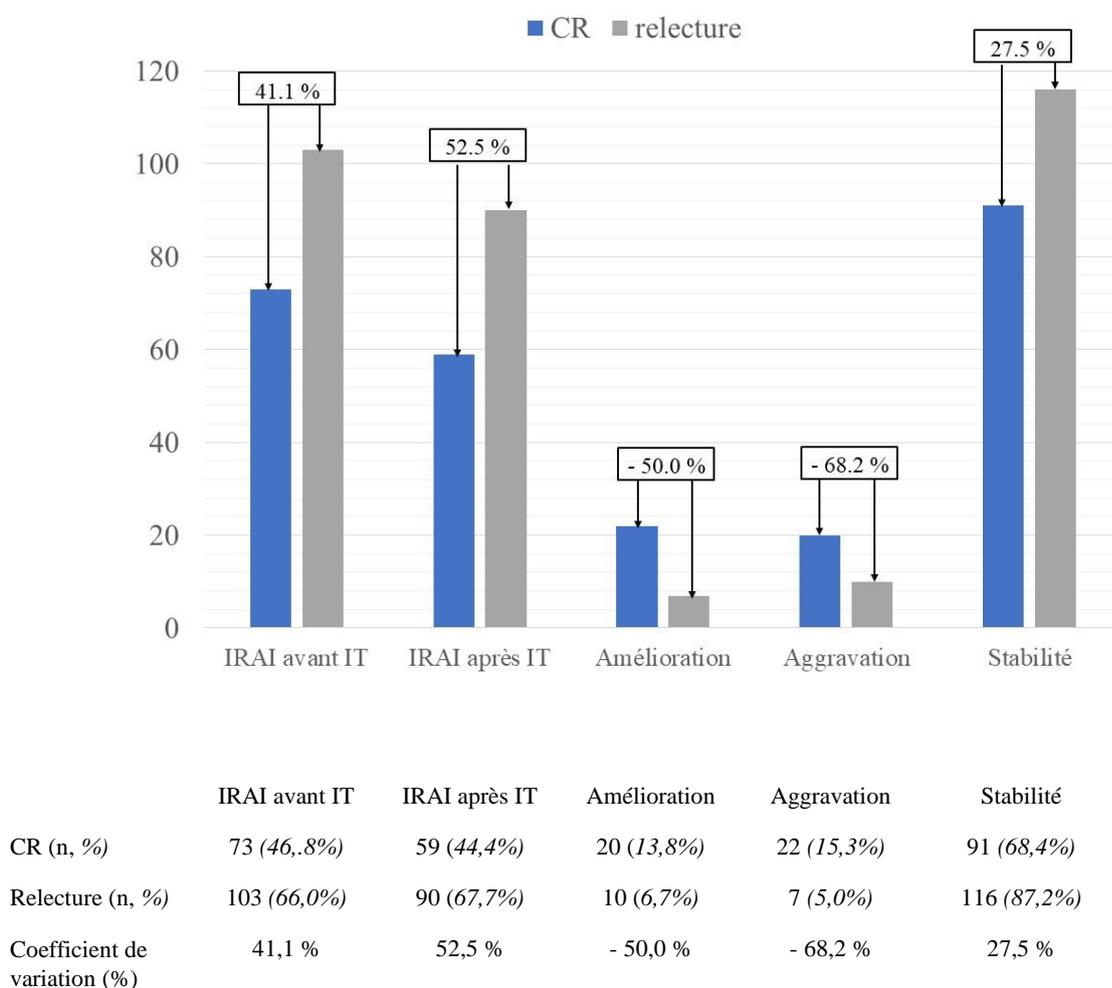


Figure 6 : Comparaison des CR avec la relecture par les radiologues

CR : compte-rendu, IRAI : image radiologique alvéolo-interstitielles, IT : Immunothérapie

Parmi les différents sous-types d'IRAI, seuls les micronodules étaient décrits de manière similaire sur le CR et la relecture en pré-thérapeutique ($p = 0,479$) et en fin de traitement ($p = 0,992$). Tous les autres éléments étaient significativement plus décrits sur la relecture des radiologues que sur les CR ($p < 0,001$).

5. Survie globale et survie sans progression en présence ou non d'IRAI initiales

5.1 Survie Globale

La médiane de SG sur l'ensemble de notre population était de 10,7 mois.

La médiane de SG en présence d'IRAI sur le scanner initial était de 8,3 mois (IC 95% [4,4-12,1]) et elle était de 14,0 mois (IC 95% [8,7-19,3]) en l'absence d'IRAI préalable ($HR : 0,85$, IC 95% [0,56-1,31], $p = 0,468$).

Survie globale du groupe présentant des IRAI sur le scanner initial

Les caractéristiques associées à la SG dans le groupe présentant des IRAI étaient la présence de symptôme et surtout d'expectorations et la présence d'épaississement des septas interlobulaires sur le scanner initial. L'ensemble des facteurs étudiés sont résumés dans le Tableau 5. Il y avait une tendance à l'association des symptômes et la SG en analyse multivariée avec un OR à 1,48 (IC95% [0,99-2,2], $p = 0,051$).

La présence d'épaississements des septas interlobulaires sur le scanner initial étaient un facteur de mauvais pronostic avec un HR à 1,49 (IC95% [1,02-2,2], $p = 0,038$) (Figure 7).

Tableau 5 : Survie Globale et caractéristiques clinico- radiologiques en présence d'IRAI sur le scanner initial

		Médiane de survie globale (mois)	IC 95% (mois)	P
Total		8,3	4,4-12,1	
Age	< 65 ans	7,5	2,5-12,5	0,381
	≥ 65 ans	8,6	0,1-17,2	
Sexe	Femme	6,9	1,6-12,2	0,480
	Homme	8,5	1,5-15,4	
Tabagisme	Non-fumeur	16,0	15,4-16,7	0,585
	Ancien fumeur	7,1	3,0-11,2	
	Tabagisme actif	5,1	0,0-11,3	
Histologie	Non épidermoïde	8,5	4,0-12,9	0,156
	Epidermoïde	7,1	2,9-11,2	
Chirurgie		6,2	1,9-10,5	0,536
Radiothérapie*		11,9	2,9-20,9	0,429
Chimiothérapie avant immunothérapie		7,1	4,1-10,1	0,388
Symptômes	Présence	4,3	0,0-11,4	0,032
	Absence	10,7	3,7-17,8	
	Dyspnée	8,3	2,2-14,4	0,210
	Toux	3,6	0,0-13,2	0,266
	Expectorations	2,7	4,5-12,7	0,001
	Douleur thoracique	3,6	2,4-4,8	0,388
Type IRAI	SIL	6,2	8,6-18,5	0,036
	RIL	15,9	9,4-22,4	0,157
	VD	6,6	0,2-12,9	0,184
	CA	8,6	3,6-13,7	0,422
	Micronodules	6,3	3,9-8,6	0,314
	DDB traction	5,9	0,0-21,6	0,684

IRAI: images radiologiques alvéolo-interstitielles, * : comprend la radiothérapie adjuvante, curative ou palliative pulmonaire, SIL : épaissements des septas interlobulaires, RIL : réticulations intra-lobulaires, VD : verre dépoli, CA : condensation alvéolaire, DDB traction : bronchectasies par traction.

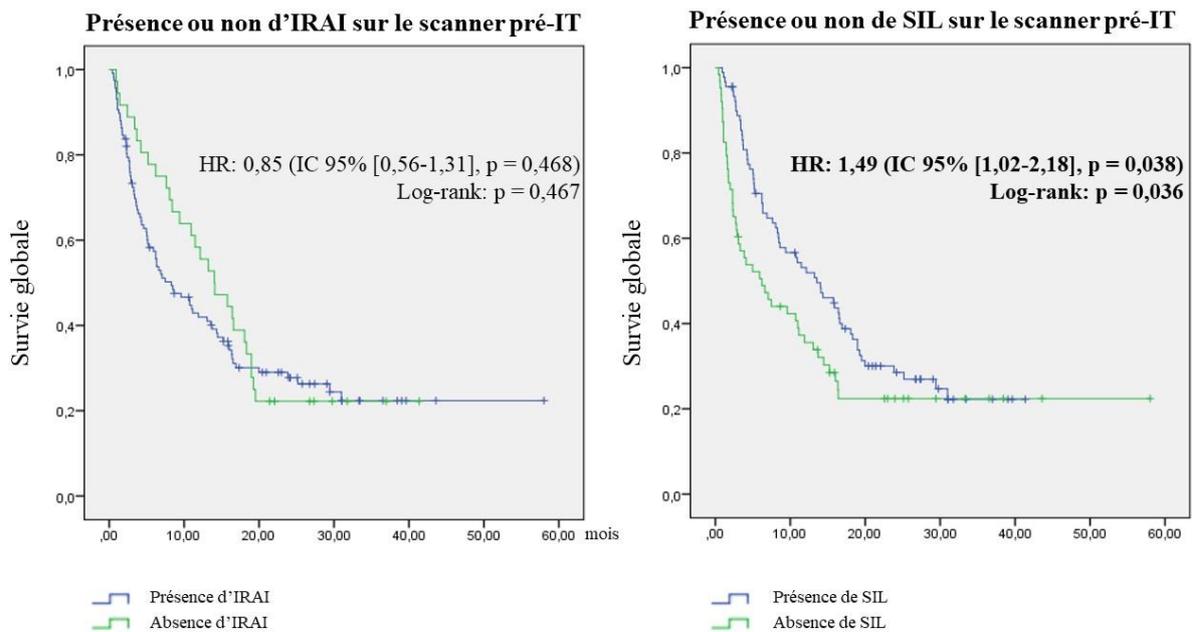


Figure 7 : Courbes de survie globale en présence d'IRAI et d'épaississement des septas interlobulaires sur le scanner initial

IRAI : images radiologiques alvéolo-interstitielles, IT : immunothérapie, HR : hazard ratio, SIL : épaissement des septas interlobulaires

+ : données censurées

Survie globale en l'absence d'IRAI sur le scanner initial

Les sujets de moins de 65 ans avaient une SG plus longue (16,4 mois vs 8,0 mois, $p = 0,020$). En revanche, les caractéristiques associées avec une SG plus courte étaient l'absence de tabagisme ($p = 0,012$), la présence d'une toux ($p < 0,001$) ou d'expectorations ($p < 0,001$). Les autres critères n'étaient pas associés à la SG tels que le sexe ($p = 0,173$), l'histologie ($p = 0,484$), un traitement antérieur par chirurgie ($p = 0,202$), ou par chimiothérapie ($p = 0,435$).

5.2 Survie sans progression

La SSP médiane était de 2,33 mois (IC 95% [1,9-2,8]). L'absence d'IRAI sur le scanner initial était significativement associée avec une amélioration de la SSP ($HR : 0,65$, IC 95% [0,44-0,98], $p = 0,040$).

Survie sans progression en présence d'IRAI

Les épaissements des septas interlobulaires et les micronodules étaient les éléments péjoratifs sur le risque de progression avec chacun un HR respectivement de 1,52 (IC 95% [1,07-2,16], $p = 0,020$) et de 1,54 (IC 95% [1,07-2,22], $p = 0,021$) (Figure 8).

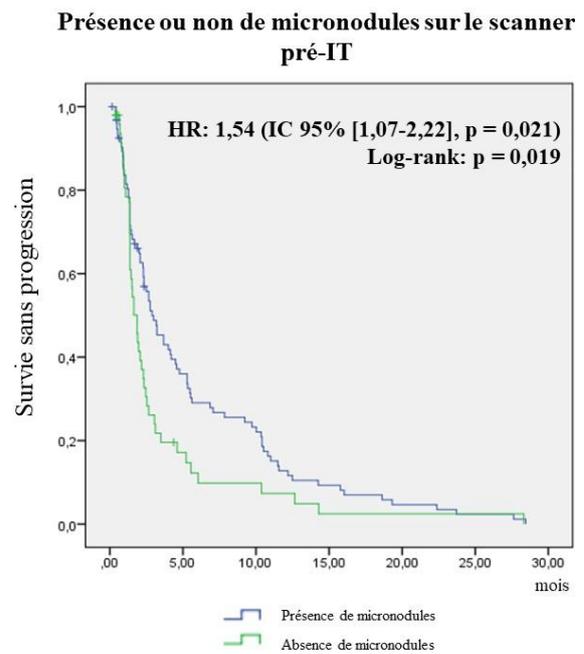
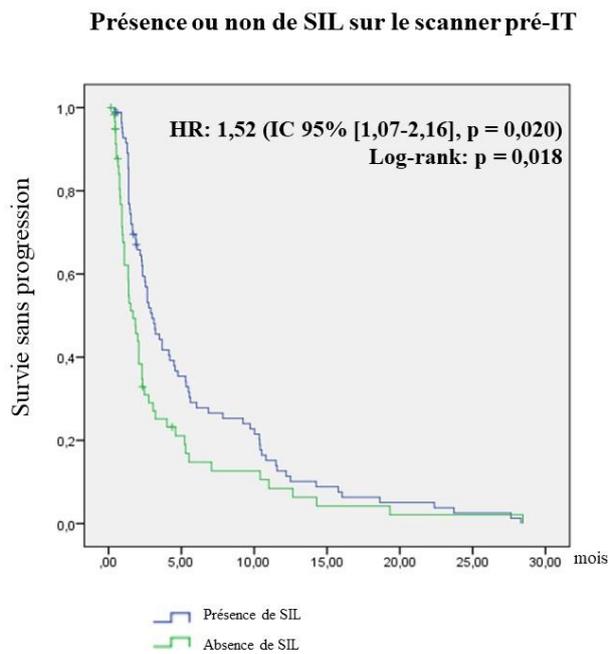
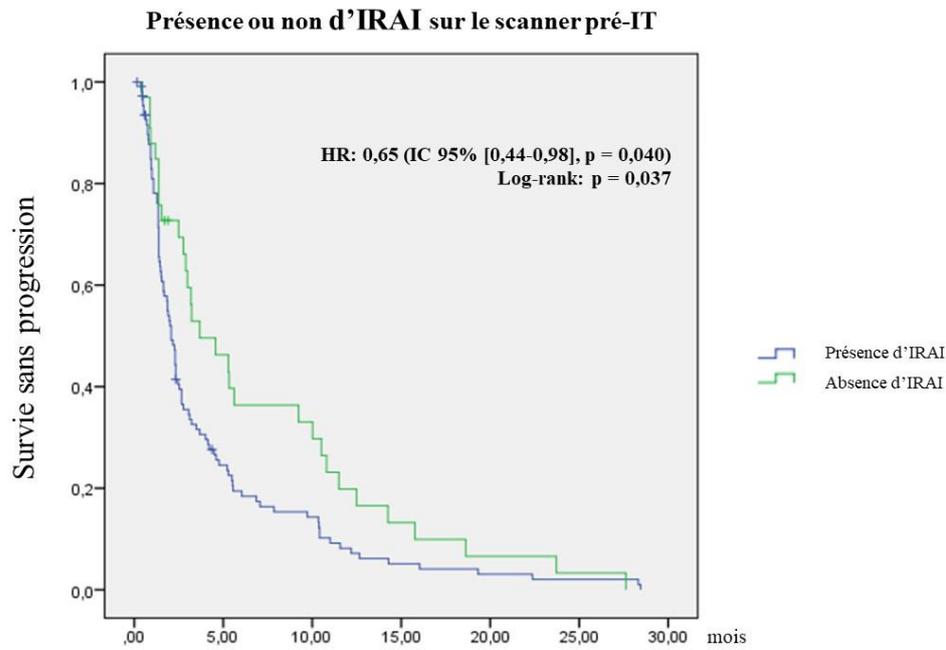


Figure 8 : Survie sans progression en fonction des IRAI pré-thérapeutiques

IRAI : images radiologiques alvéolo-interstitielles, IT : immunothérapie, HR : Hazard ratio, SIL : épaissement des septas interlobulaires

L'association avec les autres caractéristiques clinico- radiologiques sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Survie sans progression et caractéristiques clinico- radiologiques en présence d'IRAI sur le scanner initial

		Médiane de SSP (mois)	IC 95%	p
Total		2,1	1,7-2,4	
Age	< 65	2,0	1,4-2,6	0,168
	≥ 65	2,3	1,7-2,9	
Sexe	Femme	2,0	1,4-2,5	0,023
	Homme	2,2	1,6-2,8	
Tabagisme	Non fumeur	2,3	1,5-3,2	0,722
	Ancien fumeur	2,3	1,9-2,7	
	Tabagisme actif	1,5	1,9-2,4	
Histologie	Non épidermoïde	2,1	1,7-2,5	0,771
	Epidermoïde	2,1	1,7-2,5	
Chirurgie		1,6	1,2-1,9	0,208
Radiothérapie		2,0	1,2-2,9	0,213
Chimiothérapie avant immunothérapie		2,1	1,7-2,4	0,019
Symptômes	Présence	2,1	1,7-2,5	0,555
	Absence	2,1	1,7-2,5	
	Dyspnée	2,3	2,1-2,5	0,960
	Toux	2,3	1,2-3,5	0,852
	Expectorations	1,4	0,1-2,7	0,899
	Douleur thoracique	1,4	1,2-1,4	0,011
Type IRAI	SIL	1,7	1,1-2,3	0,018
	RIL	2,5	0,5-4,4	0,296
	VD	2,0	2,0-3,0	0,542
	CA	2,3	1,9-2,8	0,651
	Micronodules	1,9	1,4-2,3	0,019
	DDB traction	2,7	0,0-7,3	0,098

IRAI: images radiologiques alvéolo-interstitielles, *: comprend la radiothérapie adjuvante, curative ou palliative pulmonaire, SIL : épaissements des septas interlobulaires, RIL : réticulations intra-lobulaires, VD : verre dépoli, CA : condensation alvéolaire, DDB traction : bronchectasies par traction, SSP : survie sans progression.

En analyse multivariée, le sexe et un traitement préalable par chimiothérapie étaient corrélés à la SSP avec des OR respectivement à 0,55 (IC95% [0,37-0,81], $p = 0,003$) et 0,250 (IC95% [0,10-0,60], $p = 0,002$). Il existait également une tendance à l'association avec les micronodules sur le scanner : OR 1,46, IC95% [0,97-2,19], $p = 0,067$.

Survie sans progression en l'absence d'IRAI

Les seuls facteurs associés à une SSP plus courtes en l'absence d'IRAI étaient la présence de symptômes tels que la toux ($p = 0,035$) et les expectorations ($p = 0,035$). En revanche les sujets ayant bénéficié d'un traitement antérieur par radiothérapie ou par chimiothérapie avaient une SSP plus longue ($p = 0,048$ et $p = 0,002$ respectivement).

6. Survie globale et sans progression des PIM

La SG des patients atteints de PIM était de 13,5 mois (IC 95% [9,2-17,8]) et la SSP était de 2,7 mois (IC 95% [2,1-3,3]).

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et survie globale et sans progression des cas de

PIM

		SG (m)	IC95%	p	SSP (m)	IC95%	p
Total		13,5	9,2-17,8	-	2,7	2,1-3,3	-
Age	< 65	13,5	8,7-18,4	0,897	2,5	1,6-3,4	0,373
	≥ 65	10,9	1,7-20,2		2,7	1,3-4,0	
Sexe	Femme	11,0	5,2-16,8	0,661	2,3	1,7-2,9	0,005
	Homme	13,5	8,5-18,5		3,0	1,3-4,7	
Tabagisme	Non-fumeurs	16,0	15,7-16,4	0,689	2,5	0,8-4,1	0,900
	Anciens fumeurs	13,5	8,6-18,5		2,7	1,6-3,7	
	Tabagisme actif	10,7	2,2-19,2		2,8	1,7-3,8	
Histologie	Non épidermoïde	14,1	8,9-19,3	0,396	2,5	1,9-3,1	0,229
	Epidermoïde	11,0	5,2-16,8		4,6	0,0-9,2	
Chirurgie		11,5	1,4-21,6	0,742	2,0	0,7-3,2	0,727
Radiothérapie		16,4	10,8-21,9	0,220	3,2	0,0-8,1	0,581
Chimiothérapie avant immunothérapie		13,5	8,8-18,3	0,646	2,8	2,0-3,5	< 0,001
Symptômes	Présence	9,6	5,8-13,4	0,118	2,8	1,9-3,7	0,827
	Absence	15,9	11,6-20,2		2,7	1,4-3,9	
	Dyspnée	9,4	3,4-15,1	0,262	2,8	0,5-4,5	0,409
	Toux	8,3	0,0-18,3	0,243	2,3	1,6-3,1	0,683
	Expectorations	3,4	2,1-4,7	0,001	2,8	0,0-6,8	0,894
	Douleur thoracique	15,2	0,0-33,6	0,645	2,8	1,8-3,5	0,157

SG: survie globale, SSP: survie sans progression, IC95% : intervalle de confiance à 95%

V. DISCUSSION

1. Forces de l'étude

Dans notre travail, la présence d'IRAI, tous types confondus, sur le scanner initial n'était pas un facteur de risque de survenue de PIM, ni un facteur de mauvais pronostic global ou sur la SSP. En revanche, la présence de bronchectasies par traction était significativement associée à la survenue d'une PIM. La présence d'épaississement des septas interlobulaires était corrélée à la diminution de la SG et la présence de septas interlobulaires ou celle de micronodules était associée à une plus courte SSP.

Les hypothèses permettant d'expliquer ces résultats seraient que d'une part, les bronchectasies par traction sont associées aux lésions de fibrose pulmonaire (75,76).

Et d'autre part, les SIL font partie de la description radiologique de la lymphangite carcinomateuse qui est connue pour être associée à un pronostic péjoratif. De plus, les SIL et les micronodules peuvent être retenus dans la description radiologique des processus néoplasiques et leur présence pourrait être évocatrice d'une progression de la maladie cancéreuse.

Nous avons trouvé un grand nombre de patients qui présentaient des IRAI sur le scanner pré-immunothérapie. Ces lésions ne constituaient pas un pattern de pneumopathie interstitielle diffuse et ne constituaient pas une contre-indication au traitement. En outre, certaines de ces IRAI n'étaient pas décrites sur le compte-rendu d'imagerie mais ont été retrouvées à la relecture des radiologues. Malgré ce grand nombre

d'événements, les sujets de notre étude ont eu des SG et des SSP équivalentes quelque soit leur statut vis-à-vis des IRAI. Ils n'ont globalement pas présenté plus de cas de PIM (en-dehors des sujets présentant des bronchectasies par traction). Ces résultats suggèrent qu'il aurait été préjudiciable de ne pas les traiter par immunothérapie.

La comparaison entre le CR des scanners réalisés au cours du suivi habituel des patients et la relecture des scanners par les radiologues a permis de mettre en évidence un manque important de description des IRAI dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de CBNPC par immunothérapie. Cette différence est importante, surtout concernant la description des bronchectasies par traction, facteur prédictif de survenue d'une PIM. Il semble donc important de faire évoluer nos pratiques en communiquant avec les équipes de radiologie notamment lorsqu'un traitement par immunothérapie est envisagé. Un modèle standardisé de demande de scanner comprenant l'information « en vue d'un traitement par immunothérapie » et un compte-rendu comprenant systématiquement la recherche d'IRAI, et notamment de bronchectasies par traction pourraient être proposés.

Il n'existe pas à notre connaissance de travail similaire notamment en ce qui concerne la relecture des tomodensitométries par des radiologues expérimentés.

Ces résultats nous ont permis d'évaluer nos pratiques et de pouvoir y proposer un changement le cas échéant.

2. Comparaison à la littérature

L'équipe de Nakahama et al. a publié récemment une étude s'intéressant aux images radiologiques d'obstruction bronchique adjacentes à la tumeur (IOAT) et aux antécédents de pneumopathie radique au moment de l'initiation d'une immunothérapie comme facteur de risque de PIM. Les IOAT étaient considérées par les auteurs comme influençant le microenvironnement pulmonaire. Leur hypothèse était que ce microenvironnement influait sur la survenue ou non de PIM. Il s'agissait d'une étude rétrospective de 201 patients. Dans l'ensemble de la population, 25 ont présenté une PIM (12,4 %). La présence d'une IOAT préalable à l'immunothérapie était un facteur de risque de PIM avec un *OR* à 6,59 (IC 95% [1,82-23,90], $p < 0,004$). Un antécédent de pneumopathie radique influençait également péjorativement la fréquence de survenue des PIM (*OR* : 3,96, IC 95% [1,35-11,60], $p = 0,012$). Ces données sont en faveur d'une influence du micro-environnement respiratoire sur la survenue de PIM et sont compatibles avec nos résultats concernant l'influence des bronchectasies par traction. En effet, en-dehors d'être le témoin d'un processus fibrosant sous-jacent, elles sont aussi le siège de colonisations bactériennes et d'une inflammation différente.

L'augmentation du risque de PIM en cas d'antécédent de pneumopathie radique est également suggérée par une seconde étude (*RR* : 2,76, IC 95% [1,33-5,73], $p = 0,018$).

Dans notre étude, l'incidence des PIM était évaluée en fonction d'un antécédent de radiothérapie que ce soit curative, adjuvante ou palliative pulmonaire. Nous n'étudions pas l'influence d'une pneumopathie radique préalable. Ceci explique la différence de résultats

Les précautions d'administration de l'immunothérapie en présence d'une maladie pulmonaire alvéolo-interstitielle sont discutées dans ce travail telles qu'elles sont discutées dans la littérature quant aux maladies auto-immunes ou aux sujets devant bénéficier d'une immunosuppression.

En 2012, Lipson et al. ont traité par Ipilimumab deux patients transplantés rénaux pour un mélanome métastatique avec une bonne efficacité et l'absence de conséquence sur le greffon.

L'Ipilimumab a également été administré à deux patients atteints de maladie auto-immune (77) pour un mélanome métastatique en rechute après Temozolomide. Il s'agissait d'un patient de 52 ans atteint de sclérose en plaque ayant poursuivi son traitement par Interféron bêta. Il n'avait pas présenté d'ESIM ni d'exacerbation de sa maladie mais l'Ipilimumab avait été inefficace. Une autre patiente atteinte de polyarthrite rhumatoïde avait effectué son traitement par Ipilimumab tout en continuant le Methotrexate. Elle avait présenté une réponse partielle initiale sans ESIM et sans décompensation inflammatoire en-dehors d'une légère augmentation de gonalgies bilatérales.

Une étude rétrospective sur 30 patients atteints d'une maladie auto-immune prévalente et ayant reçu de l'Ipilimumab pour un mélanome métastatique (78) montrait un taux d'exacerbation de leur maladie sous-jacente de 27 % et un taux d'ESIM de grade 3-5 de 33 %. En termes d'efficacité, 20 % des sujets ont présenté une réponse partielle ou complète et 10% une stabilité.

Ces données suggèrent de ne pas contre-indiquer formellement l'utilisation de l'immunothérapie en présence de maladies auto-immunes ou de traitement immunosuppresseurs mais plutôt d'évaluer la balance bénéfices-risques au cas par cas.

Parallèlement, l'efficacité et la sécurité du Nivolumab dans les CBNPC avec une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) a été étudiée sur une étude rétrospective de 216 cas (79). Un total de 26 cas de PID préexistante dont 14 avec un tableau de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et 12 de pneumopathie interstitielle commune (PIC) a été identifié. Il n'y avait pas de modification de SSP en fonction de la présence ou non d'une PID initiale ($p = 0,919$) et pas non plus d'influence sur l'efficacité du Nivolumab ($p=0,214$). Parmi ces 26 patients, 8 ont présenté une PIM. Le risque de PIM était significativement plus élevé en cas de PID sous-jacente (31% vs 12%, $p = 0,014$). De même pour les PIM sévères (19% vs 5%, $p = 0,022$).

Il semblerait donc que la présence d'IRAI isolées ne doivent pas faire contre-indiquer l'administration d'une immunothérapie, sauf pour les bronchectasies par traction. Mais il conviendrait toutefois de rester prudent en cas de pattern radiologique évoquant une PIC ou une PINS.

3. Limites de l'étude

Notre étude présentait certaines limites comme sa réalisation de manière rétrospective pouvant être à l'origine de biais de confusion et de mémorisation. C'est ce qui explique notamment la très faible proportion de patients symptomatiques. Une autre des limites est l'absence de relecture indépendante des dossiers.

Il n'existe malgré tout pas d'association entre IRAI initiales et PIM.

Enfin, les résultats sont biaisés par un effet centre et il serait intéressant de les comparer avec d'autres centres notamment quant aux descriptions des IRAI dans ce contexte d'évaluation néoplasique.

4. Hypothèses et Perspectives

Les bronchectasies par traction sont considérées comme étant les seules IRAI associées aux fibroses pulmonaires. On peut donc considérer que c'est pour cela qu'elles sont significativement associées au risque de survenue de PIM.

Mais, les dilatations de bronches sont également le siège d'inflammations chroniques, de colonisations bactériennes, parasitaires ou fongiques et les patients qui en souffrent reçoivent fréquemment des antibiothérapies. Toutes ces assertions font poser la question de l'influence des antibiotiques et du microbiote sur l'efficacité et la toxicité des immunothérapies.

En 2015, l'effet du microbiote sur la réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires a été étudié. Sur des modèles murins, l'efficacité de *CTLA-4-specific 9D9 Ab* était diminuée chez les souris déficitaires en pathogènes ou en germes et traitées par antibiotiques larges spectres. En revanche, l'administration orale de *Bacteroides fragilis* en association soit à *Bacteroides thetaiotaomicron* ou *Burkholderia cepacia* permettait de rétablir la réponse à l'anti-CTLA-4 via un mécanisme immunitaire Th1 (80). Chez l'homme, des données issues d'une étude prospective de 26 patients (81), suggèrent une association de la composition du microbiote digestif avec la réponse clinique à

l'Ipilimumab dans le traitement du mélanome ($p = 0,004$ pour la SSP et $p = 0,051$ pour la SG) et au taux de colites.

Par ailleurs des données basées sur l'inclusion prospective de 72 patients traités par Nivolumab et pour lesquels l'utilisation d'antibiotiques était recherchée et un dosage sanguin d'ARN 16S et de citrulline étaient effectués ont été présentées récemment à la WCLC de Septembre 2018. Elles suggèrent qu'une utilisation précoce d'antibiotiques serait associée à un mauvais pronostic vital (SG médiane de 5,1 mois vs 13,4 mois, $p = 0,03$). Ces patients avaient des taux de citrulline bas ($p = 0,06$). En revanche, des taux de citrulline élevés présentaient une meilleure SG (non atteinte vs 2,2 mois, $p < 0,0001$) et une meilleure SSP (7,9 mois vs 1,6 mois ($p < 0,0001$)). Deux autres séries de cas de patients traités par immunothérapie présentées au WCLC en 2018 suggèrent non seulement que la prescription d'antibiotiques diminuerait l'efficacité de l'immunothérapie mais qu'il y aurait une influence de la durée et du type d'infection et d'antibiotiques.

Dans ce contexte, il serait intéressant de savoir si l'existence d'une maladie respiratoire sous-jacente telle que l'asthme ou la BPCO et les antécédents d'infections respiratoires influencent la survenue de PIM.

VI. CONCLUSIONS

Les résultats de notre étude suggèrent une plus grande incidence de survenue des PIM en présence de bronchectasies par traction avant immunothérapie. En revanche, les autres IRAI ne semblent pas influencer la survenue de PIM et ne devraient pas contre-indiquer l'administration d'un traitement par inhibiteur de points de contrôle immunitaires. L'influence du microenvironnement bronchique, que ce soit inflammatoire ou microbiotique, demande à être mieux comprise. Il semblerait également que nos pratiques doivent évoluer notamment en ce qui concerne les informations communiquées aux équipes de radiologie qui devraient faire apparaître la recherche d'IRAI, notamment des bronchectasies par traction, des SIL et des micronodules lorsqu'une immunothérapie est envisagée.

Bibliographie

1. GLOBOCAN. World Health Organization.
2. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R, Panel Members. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol*. 1 juill 2011;22(7):1507- 19.
3. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4617- 25.
4. D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2005;23(13):2926- 36.
5. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer Amst Neth*. mars 2006;51(3):335- 45.
6. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2004;22(19):3852- 9.
7. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 6 juin 2007;99(11):847- 57.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92- 8.
9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543- 51.
10. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. sept 2011;378(9796):1079- 88.
11. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 7 oct 1995;311(7010):899- 909.
12. Sandler A, Schiller JH, Johnson DH. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2006;9.
13. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed

- by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab Versus Paclitaxel Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Stage IIIB or IV Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 déc 2013;31(34):4349- 57.
14. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1227- 34.
 15. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III Trial of Gefitinib versus Docetaxel in Non–Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2010;16(4):1307- 14.
 16. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 3 sept 2009;361(10):947- 57.
 17. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mars 2012;13(3):239- 46.
 18. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. févr 2015;16(2):141- 51.
 19. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 févr 2017;376(7):629- 40.
 20. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):113- 25.
 21. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 1 août 2014;25(8):1475- 84.
 22. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 20 juin 2013;368(25):2385- 94.
 23. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2167- 77.
 24. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2017;18(7):874- 86.
 25. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK -rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. mars 2017;389(10072):917- 29.

26. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):829- 38.
27. Kim HR, Ahn M-J, Chih-Hsin Yang J, Han J-Y. Brigatinib vs Crizotinib in patients with *ALK*-inhibitor-naïve advanced *ALK*+ NSCLC: first report of a phase 3 Trial (ALTA-1L). Session plénière présenté à: WCLC 2018; 2018 sept 25; Toronto, Canada.
28. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in *ROS1*-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1963- 71.
29. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, Angelo LS, Guimarães F, Burt BM, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol*. 2 août 2017;8.
30. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57- 70.
31. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646- 74.
32. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. juill 2013;39(1):1- 10.
33. Pao W, Ooi C-H, Birzele F, Ruefli-Brasse A, Cannarile MA, Reis B, et al. Tissue-Specific Immunoregulation: A Call for Better Understanding of the “Immunostat” in the Context of Cancer. *Cancer Discov*. avr 2018;8(4):395- 402.
34. Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: potential targets for immunotherapy. *Lancet Respir Med*. sept 2013;1(7):551- 63.
35. Goubet A-G, Livartowski A, Romano E. Immunothérapie et cancer du poumon : nouveaux concepts. *Rev Mal Respir*. juin 2018;35(6):642- 51.
36. Hofmeyer KA, Jeon H, Zang X. The PD-1/PD-L1 (B7-H1) Pathway in Chronic Infection-Induced Cytotoxic T Lymphocyte Exhaustion. *BioMed Res Int [Internet]*. 2011 [cité 12 sept 2018]; Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2011/451694/>
37. Yao S, Wang S, Zhu Y, Luo L, Zhu G, Flies S, et al. PD-1 on dendritic cells impedes innate immunity against bacterial infection. *Blood*. 4 juin 2009;113(23):5811- 8.
38. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janv 2014;15(1):59- 68.
39. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):822- 35.
40. Ridolfi L, Bertetto O, Santo A, Naglieri E. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. *Int J Oncol*. 24 juin 2011;39(4):1011- 7.
41. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123- 35.

42. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 10 déc 2017;35(35):3924–33.
43. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627–39.
44. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 juin 2017;376(25):2415–26.
45. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, Juergens RA, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 sept 2016;34(25):2969–79.
46. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 31 2018;378(22):2093–104.
47. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1540–50.
48. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823–33.
49. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. déc 2017;18(12):1600–9.
50. De Lima Lopes G, Wu Y-L, Sadowski S, Zhang J, Rangwala R, Kush D, et al. P2.43: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ NSCLC: Phase 3, Randomized, Open-Label KEYNOTE-042 (NCT02220894). *J Thorac Oncol*. oct 2016;11(10):S244–5.
51. Lopes G. Meeting Library | Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. Plenary session présenté à: ASCO; 2018 juin 3; Chicago.
52. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078–92.
53. Paz-Ares L. KEYNOTE 407 Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous NSCLC - The ASCO Post. ASCO présenté à; 2018 mai 25; Chicago.
54. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung

- cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255- 65.
55. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 2018;378(24):2288- 301.
 56. Papadimitrakopoulou. IMPower 132: PFS and safety results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Pemetrexed in stage IV non squamous NSCLC. WCLC présenté à; 2018 sept 24; Toronto, Canada.
 57. Szczesna A. Avelumab vs Docetaxel for previously treated advanced NSCLC: primary analysis of the phase 3 JAVELIN Lung 200 Trial. OA 05.05 présenté à: WCLC; 2018 sept 24; Toronto, Canada.
 58. Govindan R, Szczesna A, Ahn M-J, Schneider C-P, Gonzalez Mella PF, Barlesi F, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2017;35(30):3449- 57.
 59. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumour activity in a phase 1b study of combined checkpoint blockade with anti-PD-L1 (durvalumab) and anti-CTLA4 (tremelimumab) in non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol*. mars 2016;17(3):299- 308.
 60. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. févr 2016;54:139- 48.
 61. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 14 mars 2018;360.
 62. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. avr 2016;27(4):559- 74.
 63. Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol*. déc 2012;17(6):534- 41.
 64. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2008;177(12):1348- 57.
 65. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2006;24(16):2549- 56.
 66. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 1 août 2017;50(2):1700050.
 67. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. juin 2016;10(3):183- 93.

68. Akbari O, Stock P, Singh A, Lombardi V, Lee W-L, Freeman G, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol.* janv 2010;3(1):81- 91.
69. Singh AK, Stock P, Akbari O. Role of PD-L1 and PD-L2 in allergic diseases and asthma. *Allergy.* févr 2011;66(2):155- 62.
70. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320- 30.
71. Gounant V, Brosseau S, Naltet C, Opsomer M-A, Antoine M, Danel C, et al. Nivolumab-induced organizing pneumonitis in a patient with lung sarcomatoid carcinoma. *Lung Cancer.* sept 2016;99:162- 5.
72. keytruda_pi.pdf [Internet]. [cité 3 août 2018]. Disponible sur: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf
73. Senellart H, Bennouna J. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge. *Rev Mal Respir.* juin 2008;25(6):767- 72.
74. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2002;165(2):277- 304.
75. Westcott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end-stage pulmonary fibrosis. *Radiology.* déc 1986;161(3):665- 9.
76. Piciocchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: A spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med.* 23 mai 2016;16.
77. Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD, Postow MA. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. *J Immunother Cancer.* 2014;2(1):35.
78. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol.* févr 2016;2(2):234- 40.
79. Kanai O, Kim YH, Demura Y, Kanai M, Ito T, Fujita K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer.* juill 2018;9(7):847- 55.
80. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 27 nov 2015;350(6264):1079- 84.
81. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* juin 2017;28(6):1368- 79.

Impact des images radiologiques alvéolo-interstitielles pré-thérapeutiques sur le développement des pneumopathies induites par l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules

Introduction. L'immunothérapie (IT) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a fait apparaître un nouveau profil de toxicité comprenant les pneumopathies immunomédiées (PIM). Des réserves sont souvent émises quant au traitement par IT des patients présentant des images radiologiques alvéolo-interstitielles (IRAI) préalables. Toutefois, leur présence n'est pas toujours décrite et leur rôle dans le développement des PIM reste inconnu. L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'incidence des PIM en présence d'IRAI sur le scanner avant IT. Les objectifs secondaires portaient sur l'incidence des PIM en fonction des caractéristiques cliniques, la comparaison entre comptes-rendus (CR) initiaux et relecture des scanners par les radiologues associés et les données de survie globale (SG) et ans progression (SSP).

Matériels et méthodes. Une étude rétrospective a été menée sur des patients atteints de CBNPC traités par IT. Les données cliniques, radiologiques (CR initiaux et relecture) et de traitement ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatisés.

Résultats. Un total de 156 patients a été inclus, principalement des hommes ($n = 108$, 69.2%). 120 patients avaient une IRAI initiale et 23 ont développé une PIM au total. La présence d'IRAI sur le scanner initial n'était pas associée avec le fait de développer une PIM, en revanche les bronchectasies de traction présentes avant IT étaient un facteur de risque de PIM (OR 0,25, IC95% [0,71-0,86], $p = 0,035$). Aucun facteur clinique étudié n'était significativement associé à l'incidence des PIM. La comparaison entre CR et relecture par les radiologues retrouvaient des différences importantes concernant la présence d'IRAI avec des coefficients de variation avant IT de 41,1 % et 52,5 % après IT. La présence de septas interlobulaires (SIL) sur le scanner initial et la présence de symptômes en cas d'IRAI était associée à une moins bonne SG ($p = 0,038$ et $p = 0,051$). La SSP était plus courte en présence de SIL (HR 1,52, IC95% [1,07-2,16], $p = ,020$) ou de micronodules (HR 1,54, IC95% [1,07-2,22], $p = 0,021$).

Conclusion. L'association avec les BT, évocatrice des processus fibrosants, pourrait contraindre à limiter l'IT dans ce contexte et questionne sur l'influence du microbiote et des antibiothérapies sur la survenue de PIM. La grande différence de description d'IRAI pré-thérapeutiques doit nous inciter à améliorer la communication avec les radiologues, notamment sur les traitements envisagés et l'élaboration d'une check-list avant IT.

Immunothérapie ; pneumopathie immunomédiée ; images radiologiques alvéolo-interstitielles

Impact of pre-treatment alveolar-interstitial radiological images on immune pneumonitis onset in non-small cell lung cancer immunotherapy

Introduction. Immunotherapy (IT) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) has revealed a new toxicity profile including pneumonitis. There are often some restrictions about IT treatment of patients with prior alveolar-interstitial radiological images (AIRI). However, their presence is not always described and their role in the development of pneumonitis remains unknown. The main objective of our study was to evaluate the incidence of pneumonitis in the presence of AIRI on the CT scan before IT. The secondary objectives focused on the incidence of pneumonitis based on clinical characteristics, the comparison between initial report and rereading of scanners by associated radiologists, overall survival (OS) and progression free survival (PFS) data.

Methods. A retrospective study was conducted on patients with NSCLC treated with IT. Clinical, radiological (initial CR and rereading) and treatment data were collected from computerized medical records.

Results. A total of 156 patients were included, mostly men ($n = 108$, 69.2%). 120 patients had an initial ARAI and 23 developed a pneumonitis. The presence of ARAI on the initial CT scan was not associated with the development of a pneumonitis, however the traction bronchiectasis (TB) present before IT was a risk factor for pneumonitis (OR 0.25, 95%CI[0.71-0.86], $p = 0.035$). No clinical factors studied were significantly associated with the incidence of pneumonitis. The comparison between CT report and rereading by radiologists found significant differences in the presence of AIRI with coefficient of variation of 41.1% to 52.5%. The presence of interlobular septa (ILS) on the initial CT scan and the presence of symptoms in the ARAI group was associated with shorter OS ($p = 0.038$ and $p = 0.051$). PFS was shorter in the presence of ILS (HR 1.52, 95%CI[1.07-2.16], $p = 0.020$) or micronodules (HR 1.54, 95%CI [1.07-2.22], $p = 0.021$).

Conclusion. The association between pneumonitis and TB (associated with fibrosis), may limit the prescription of IT in this context and raises the question of the influence of microbiota and antibiotherapies on pneumonitis occurrence. The great difference found in the description of pre-therapeutic AIRI between initial reports and rereading of CT scans suggests the need for a better communication with the radiologists, for example with the development of a radiologic check-list before IT.

Immunotherapy; pneumonitis; alveolar-interstitial radiological images