



Évaluation des facteurs cliniques prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules

Pierre-Henri Aussedat

► To cite this version:

Pierre-Henri Aussedat. Évaluation des facteurs cliniques prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01977844

HAL Id: dumas-01977844

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01977844>

Submitted on 11 Jan 2019

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.

**Evaluation des facteurs cliniques prédictifs de réponse à
l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 3 Octobre 2018

Par Monsieur Pierre-Henri AUSSEDAT

Né le 7 octobre 1989 à Versailles (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Président

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Assesseur

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Assesseur

Monsieur le Docteur LE TREUT Jacques

Assesseur

**Evaluation des facteurs cliniques prédictifs de réponse à
l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 3 Octobre 2018

Par Monsieur Pierre-Henri AUSSEDAT

Né le 7 octobre 1989 à Versailles (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Président

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Assesseur

Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal

Assesseur

Monsieur le Docteur LE TREUT Jacques

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Sclarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

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

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

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

1988

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

1989

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

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHIEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAÏM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
 LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MARTIN Claude (PU-PH) *Surnombre*
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 ENJALBERT Alain (PU-PH) *Surnombre*
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) *Surnombre*
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

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

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

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

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

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

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME	6
ABSTRACT	8
INTRODUCTION	9
Cancer bronchique non à petites cellules et options thérapeutiques	9
Hétérogénéité de la réponse aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires.....	10
Effets secondaires de l’immunothérapie	11
Mécanismes d’action des inhibiteurs de checkpoints immunitaires	11
Rationnel de l’étude	12
MATERIEL ET METHODES	13
Patients.....	13
Données.....	13
Hypothèse	14
Analyses statistiques	14
RESULTATS.....	16
Caractéristiques des patients	16
Caractéristiques de la maladie	16
Traitement.....	17
Effets indésirables liés à l’immunothérapie (EII)	18
Taux de contrôle de la maladie à 3 mois (TCM-3M)	19
Taux de réponse objective (TRO)	21
Survie sans progression.....	22
Survie globale	25
DISCUSSION	28
REFERENCES	32
ABREVIATIONS.....	37

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Laurent GREILLIER, mon directeur de thèse.

A qui je tiens à adresser mes plus sincères remerciements. Je te remercie de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet. Merci pour ton soutien, ton écoute attentive et ta disponibilité. Merci également pour ce que tu m'as appris lors de mon semestre en oncologie multidisciplinaire. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Fabrice BARLESI,

Je vous remercie pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger à ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir la recherche et l'enseignement, depuis les onco lunch jusqu'à la pneumo-académie ou au CPLF. J'admire votre parcours médical exemplaire.

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ,

J'admire la vision que vous avez de la médecine. Merci pour votre porte toujours ouverte, pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre accompagnement lors de mon semestre dans votre service. Je vous remercie pour votre enseignement et espère avoir l'occasion d'en bénéficier de nouveau à l'avenir.

Monsieur le Docteur Jacques LE TREUT,

Je vous remercie pour votre encadrement lors de mon premier semestre pneumologique. C'est vous qui m'avez fait découvrir l'oncologie thoracique. Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Recevez ici l'expression de mes respectueux sentiments et l'assurance de ma grande admiration.

Aux médecins que j'ai rencontrés et qui m'ont édifié,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs qui m'ont accompagné et formé à la médecine et à la pneumologie pendant mon internat :

Monsieur le Professeur Philippe Astoul, Monsieur le Professeur Jean-François Mornex, Monsieur le Professeur Vincent Cottin, Monsieur le Professeur Denis Charpin, Madame le Professeur Martine Reynaud-Gaubert, Madame le Professeur Fabienne Brégeon et Monsieur le Professeur Thierry Brue.

Je tiens également à remercier tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer et qui ont participé à ma formation :

Le Dr Philippon, le Dr Albarel, le Dr Morange et le Pr Castinetti du service d'endocrinologie de la Timone ;

Le Dr Yves Leprince et sa façon passionnée de transmettre son savoir, le Dr Stéphanie Martinez et le Dr Pierre Jacqueme du service de pneumologie d'Aix en Provence ;

Le Dr Pascale Tomasini pour son aide dans ce travail, le Dr Marie-Eve Garcia et le Dr Fournier du service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques ;

Le Dr Hervé Dutau, le Dr Rachid Tazi-Mezalek, le Dr Xavier Elharrar et le Dr Marc Fortin du service d'oncologie thoracique, maladies de la plèvre et pneumologie interventionnelle ;

Le Dr Miltgen, le Dr Jean-Baptiste Roseau et le Dr Anaïs Briquet du service de pneumologie de l'H.I.A Laveran.

Le Dr Nader Chebib pour l'étendue de son savoir et pour sa disponibilité, le Dr Ahmad, le Dr Etienne-Mastroianni, le Dr Nasser, le Dr Philit, le Dr Rabain, le Dr Sénéchal et le Dr Traclet du service de pneumologie de Lyon Est.

Le Dr Marion Gouitaa pour ses enseignements bien au-delà de la médecine, le Dr Laurie Pahus, le Dr Faïza Bettayeb, le Dr Diane Tissier-Ducamp, le Dr Alain Palot, le Dr Céline Tummino de la clinique des bronches, de l'allergie et du sommeil.

Merci enfin à toute l'équipe de réanimation de l'hôpital Européen, pour leur

bienveillance, leur disponibilité et leur pédagogie, le Dr Jérôme Allardet-Servent, le Dr Matthias Castanier, le Dr Laurence Delapierre, le Dr Anne Lepidi, le Dr Jean-Marie Seghboyan, le Dr Thomas Signouret, le Dr Rettinavelou Soundaravelou et le Dr Guillemette Thomas.

A l'équipe de statistique de la Timone, à M. Loundou et Mme. Hamidou pour m'avoir rendu accessible le monde opaque des statistiques.

A ma famille,

Marie, je te remercie pour ton soutien sans faille, pour ta confiance, pour ta réconfortante sagesse, pour ta bonne humeur et pour ta patience. Merci aussi pour tout ce qui nous attend.

A mes parents à qui je dois tout, qui m'ont toujours soutenu et dont je suis si fier.

A mes frères et sœurs, envolés aux quatre coins du monde. Merci pour votre bel esprit de famille. A Augustin et à Joséphine.

A mes beaux-parents, Philippe et Véronique. A leur fabuleuse famille que je me réjouis de rejoindre bientôt.

Aux nombreux médecins de la famille qui m'ont guidé dans mes choix et accompagné pendant ces dix ans.

A mon grand-père, Pierre Lamy, le premier professeur de pneumologie que j'ai rencontré et pour qui mon admiration est immense.

A mes amis,

A mes amis de toujours, Pierre, Ben, François, Antoine et Xavier. A Isaure, Laeti, Rémi, Marie-Estelle, Melou, Sybille et à Sascha. Merci pour votre présence et pour la richesse de votre amitié.

A mes amis de médecine, Jaja, Oriane, l'autre PH, Martin et Paule, Tiph et Hugues que je regrette de ne pas voir plus souvent.

A tous mes co-internes de pneumo (Youssef et Julien, Alice, Clarisse, JB, Eloi, Nico, Kim, Mathieu, Solène, Thibaut et tous les autres) avec qui j'ai passé de grands moments en stage et surtout ces cours de DES que tous les internes nous envient.

A mes autres co-internes, Marine, Thomas, Andréa, Mickaël, Sabine, Servane, Ameline et son manguier, Judith, Mathilde, Arthur, Cléa, Chloé, Sabrina, Alexis, Farid et son pull de Noël.

Aux internes avec qui j'aurais aimé passer de grands moments en stage, Hélène, Laura, Fady, Oday, Victoire, Marion.

A mes co-externes, Franck, Margot et Benjamin.

A la fine team 3030, Claire et Marie, grâce à qui ce dernier semestre aura été un plaisir, partagé entre la réanimation, le mémoire et la thèse. Qualité !

A l'équipe de Vienne, que j'ai grand plaisir à rejoindre dans quelques semaines.

RESUME

INTRODUCTION : Malgré l'intérêt grandissant pour les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) dans le cancer bronchique, le taux de réponse à ce type de traitement est faible avec un risque important de toxicités spécifiques à l'immunothérapie. Déterminer des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie est essentiel.

METHODES : Nous avons mené une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique de patients porteurs de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ayant reçu au moins un cycle d'ICI entre avril 2013 et novembre 2017. Les variables étudiées étaient les caractéristiques cliniques, les caractéristiques de la maladie, les données liées au traitement et la réponse sous traitement. Il s'agit d'une étude exploratoire dont le but principal était de déterminer les paramètres cliniques prédictifs du contrôle de la maladie sous ICI dans le CBNPC dans une population en vie réelle. Le critère de jugement principal était le taux de patients vivants et sans progression 90 jours après la première injection d'ICI (TCM-3M)

RESULTATS : Parmi les 415 patients inclus dans notre cohorte, l'âge médian était 61 ans. 65,3% étaient des hommes. Vingt et un pour cent avaient un performance status (PS) ≥ 2 , 11,1% étaient maigres, 51%, 21,9% et 6,7% étaient normo-pondéraux, en surpoids et obèses, respectivement. Le TCM-3M était de 51,9%. Le taux de réponse objective (TRO) était de 17,1%. Les médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) étaient de 3,6 et 13,4 mois, respectivement. Un PS 0-1 et la présence d'effets indésirables reliés au traitement ont été identifiés comme facteurs cliniques prédictifs de meilleurs 3M-TCM, TRO, SSP et SG. Les patients obèses avaient une meilleure SSP (SSP médiane 9,4 mois) et SG (SG médiane 22 mois) que les non obèses ($p < 0.02$), tandis que les patients avec un IMC bas avaient de moins bons 3M-TCM, TRO et SG.

CONCLUSION : Un PS ≤ 1 , une obésité et la survenue de toxicités ont été identifiés comme étant des caractéristiques cliniques prédictives de meilleure réponse et de meilleure survie pour les patients porteurs de cancer bronchique non à petites cellules traités par immunothérapie.

MOTS-CLES : Cancer bronchique, Cancer bronchique non à petites cellules, immunothérapie, inhibiteurs de checkpoints immunitaires, indice de masse corporelle, facteurs prédictifs.

Cette étude n'a reçu aucune subvention spécifique d'organismes de financement.

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the exciting success of immune checkpoint inhibitors (ICI) in lung cancer, only a fraction of patients responds to treatment and there is a risk for significant toxicities. Accurate predictive factors of disease control with ICI remain an unmet need.

METHODS: We conducted an observational, monocentric, retrospective cohort study of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received at least one cycle of ICI between April 2013 and November 2017. Analyzed variables included clinical data, disease characteristics, treatment data and outcomes. This is an exploratory study whose primary objective was to determine clinical features predictive of disease control with ICI in non-small cell lung cancer in a real-life population. The primary endpoint was the rate of patients who were alive without disease progression within 90 days following the first ICI infusion (3M-DCR).

RESULTS: Of 415 patients included in our study, median age was 61. Two thirds were men, 21% had an ECOG performance status (PS) ≥ 2 , 11.1 % were underweight, 51%, 21.9% and 6.7% were normal, overweight and obese, respectively. The 3M-DCR was 51.9%. The overall response rate (ORR) was 17.1%. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 3.6 and 13.4 months, respectively. ECOG PS 0-1 and the presence of immune-related adverse events (IRAEs) were significantly associated with better outcome in 3M-DCR, ORR, PFS and OS. Obese patients achieved better PFS (median PFS 9.4 months) and OS (median OS 22 months) than non-obese patients ($p < 0.02$) whereas patients with low BMI had poorer 3M-DCR, ORR and OS. **CONCLUSIONS:** PS 0-1, obesity and IRAEs were identified as clinical predictive factors of better outcomes in NSCLC patients treated with immunotherapy.

KEYWORDS: lung cancer; non-small cell lung cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; body-mass index; predictive factors

INTRODUCTION

Cancer bronchique non à petites cellules et options thérapeutiques

Le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde(1,2). Environ 85% des cancers pulmonaires sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)(3). L'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde représentent les types histologiques les plus fréquents, correspondant à 50% et 30% de tous les CBNPC, respectivement(4). La plupart ne sont déjà plus opérables, voire sont métastatiques au moment du diagnostic(5).

Lorsque le cancer est trop avancé pour permettre une prise en charge par chirurgie ou radiothérapie, trois types de traitements systémiques restent possibles. La chimiothérapie cytotoxique à base de sels de platine, traitement historique, a été le seul traitement pendant des décennies(6) mais les effets indésirables étaient importants pour un bénéfice modéré, avec des taux de réponse allant de 20 à 30% en première ligne avec une médiane de survie sans progression de 3.5 à 5 mois et une médiane de survie globale de 8 à 12 mois(7). Les thérapies ciblées ont permis d'améliorer le pronostic du cancer bronchique depuis plus d'une dizaine d'années mais sont essentiellement efficaces chez les patients porteurs d'addictions oncogéniques(8), détectés chez la moitié de la population porteuse de CBNPC non épidermoïdes(9).

Depuis quelques années, une nouvelle ère thérapeutique a débuté avec l'arrivée des immunothérapies ciblant les anticorps programmed cell death-1 (PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) et cytotoxique T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4). Ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) ont clairement amélioré le pronostic de certains patients porteurs de CBNPC. Ils permettent l'amélioration de la durée de vie et de la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie(10–16). Une méta-analyse récente des cinq études pivots a montré une réduction du risque de décès de 31% en intention de traiter avec un ICI comparé à la chimiothérapie(17). Actuellement, plusieurs immunothérapies ont l'AMM dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique(18).

En deuxième ligne, des anticorps monoclonaux anti PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) et anti PD-L1 (atezolizumab) ont montré une supériorité, comparés au

docetaxel, quel que soit le type histologique. Les essais concernant le nivolumab et l'atezolizumab ont été menés sans tenir compte du taux d'expression de PD-L1 de la tumeur. Pour le nivolumab étudié dans les essais CheckMate, la survie globale (SG) était de 9,2 mois (HR: 0.59; IC95%, [0.44-0.79]; $p < 0.001$) et 12.2 mois (HR: 0.73; IC95%, [0.59-0.89]; $p = 0.002$) pour le cancer épidermoïde(12) et non-épidermoïde(11), respectivement. L'atezolizumab a été étudié dans les études OAK(15) et POPLAR(19) avec une survie globale de 13,8 mois (HR: 0.73; IC95%, [0.62-0.87]; $p = 0.0003$). Un essai concernant le pembrolizumab, KEYNOTE-010, a été mené chez des patients avec un taux d'expression de PD-L1 $> 1\%$ et la survie globale était de 10,4 mois (HR: 0.71, 95% CI; [0.58–0.88]; $p = 0.0008$)(14).

En première ligne, le pembrolizumab a également montré une efficacité supérieure à la chimiothérapie pour le traitement des patients avec un CBNPC métastatique, lorsque les tumeurs exprimaient PD-L1 à plus de 50% (médiane de survie sans progression (SSP): 10,3 mois dans le groupe pembrolizumab versus 6,0 mois dans le groupe chimiothérapie, HR: 0.50; IC95%, [0.37-0.68]; $p < 0.001$)(13) et probablement avec un taux d'expression de PD-L1 $\geq 1\%$ avec les résultats encourageants de l'essai en cours KEYNOTE-042 (Médiane de survie globale (SG) 16,7 mois dans le groupe pembrolizumab vs. 12,1 mois dans le groupe chimiothérapie, HR: 0.81; IC95% [0.71-0.93]; $p = 0.0018$)(20).

L'anticorps anti PD-L1 durvalumab a également montré une amélioration de la survie sans progression contre placebo, utilisé en traitement de maintenance chez des patients avec un CBNPC de stade III sans progression après au moins deux cycles de radiochimiothérapie à base de sels de platine(10).

Dans des essais récents et en cours, les premières données suggèrent que l'ajout d'une chimiothérapie cytotoxique à un ICI pourrait améliorer et moduler l'effet de l'ICI avec une amélioration de la SG et de la SSP(21–23). Une association de 2 ICI semble également entraîner de meilleurs résultats que la chimiothérapie chez certains patients(16).

Hétérogénéité de la réponse aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires

Malheureusement, ces améliorations de la survie globale sont dues à une nette amélioration de la survie chez une minorité de patients tandis qu'une large majorité de

la population progresse en réalité dès les premières semaines de traitement(18). D'après les études précédemment citées, le taux de réponse objective (TRO) à l'immunothérapie est de 18,7 à 25 % en première ligne et de 14,5 à 20% en deuxième ligne et au-delà(24). Dans une étude japonaise récente, le TRO sous nivolumab était de 20% avec 1% de réponses complètes (RC), 19% de réponses partielles (RP). 24% des patients avaient une maladie stable (MS)(25).

Avec ces nouveaux traitements apparaissent des nouveaux types de réponse, comme une réponse retardée, une réponse après une majoration initiale de la taille de la tumeur (pseudoprogression) mais également une accélération de la progression du cancer sous immunothérapie (hyperprogression)(26). L'hyperprogression a été décrite comme une progression selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) à la première évaluation et une accélération par 2 ou plus du taux de croissance tumorale par rapport au taux de croissance avant immunothérapie. On estime le taux d'hyperprogression à environ 10%. Le pronostic des patients présentant une hyperprogression est nettement moins bon que chez les patients sans hyperprogression(26). Un âge supérieur à 65 ans et un cancer avec un taux de croissance tumorale initial bas semblent être des facteurs prédictifs de l'hyperprogression. Pour la première fois, des oncologues peuvent prescrire un nouveau traitement qui peut améliorer qualité et durée de vie mais qui peut paradoxalement également entraîner une aggravation dramatique du cancer chez quelques patients.

Effets secondaires de l'immunothérapie

Par ailleurs, ces nouvelles thérapies sont à l'origine de nouveaux types d'effets indésirables liés à l'immunothérapie (EI)(27). Bien que ceux-ci soient moins fréquents ou sévères que les effets secondaires dus à la chimiothérapie, ils peuvent toucher tous les organes et les atteintes sont parfois sévères et/ou irréversibles.

Mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints immunitaires

Le récepteur PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes T activés. Il régule l'activité des lymphocytes T en se fixant avec ses ligands programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) et 2 (PD-L2). Ces ligands sont exprimés à la surface de nombreux cancers, incluant le CBPNC. Cette interaction induit une diminution de l'activité du

lymphocyte T à l'origine d'une diminution dans la réponse antitumorale. L'objectif des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) est d'empêcher cette interaction, permettant ainsi de restaurer l'activité antitumorale du lymphocyte T(28).

Le taux d'expression de PD-L1 par la tumeur est le biomarqueur le plus étudié à ce jour. Il existe un lien étroit entre le taux d'expression de PD-L1 basé sur analyse immunohistochimique et l'efficacité du traitement(28–30). Cependant, certains patients avec un taux d'expression élevé de PD-L1 ne répondent pas à l'immunothérapie tandis que d'autres présentent une réponse durable sans surexpression de PD-L1. De plus, l'utilisation du taux d'expression de PD-L1 comme biomarqueur prédictif de réponse reste controversée en raison de l'existence de variétés d'anticorps anti PD-L1, des systèmes de scoring sans technique standardisée, des seuils de positivité variables(28) et de l'hétérogénéité de l'expression de PD-L1 au sein d'une même tumeur(31). Par ailleurs, une charge mutationnelle tumorale élevée et une infiltration lymphocytaire intense semblent être d'autres biomarqueurs prédictifs de survie dans le CBNPC (32–34).

Rationnel de l'étude

La possibilité d'une croissance tumorale malgré le traitement par ICI, l'hétérogénéité de réponse aux ICI et le risque de présenter des effets indésirables liés à l'immunothérapie sont différentes raisons pour identifier des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie, précis et facilement évaluables. Le but principal de notre étude a été d'identifier, en vie réelle, des caractéristiques cliniques prédictives de contrôle de la maladie à 3 mois de l'instauration de l'immunothérapie dans le CBNPC.

MATERIEL ET METHODES

Patients

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, de cohorte dans le service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques de l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille, à Marseille, France. Les données de tous les patients de plus de 18 ans, porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, ayant reçu au moins un cycle d'immunothérapie (anti PD-1, anti PD-L1 ou anti CTLA4) entre avril 2013 et novembre 2017 ont été recueillies. Tous les dossiers des patients ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire et ont été traités selon les recommandations en vigueur ou les protocoles de recherche en cours. Les patients présentant un antécédent de pathologie auto-immune ont été exclus. Avant le recueil de données, chaque patient avait remis son consentement signé concernant l'utilisation des données personnelles à des fins de recherche. Pour les patients ayant reçu plusieurs lignes d'immunothérapie, seules les caractéristiques à la première ligne d'immunothérapie ont été étudiées. Le protocole d'étude et la collecte rétrospective de données ont été approuvés par un comité d'éthique, le CEPRO (Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle) sous la référence CEPRO 2018-012.

Données

Les données ont été récupérées à partir des dossiers médicaux informatisés des patients. Les données cliniques et épidémiologiques (sexe, âge, origine ethnique, exposition à l'amiante, statut tabagique, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), performance status (PS) à l'initiation de l'immunothérapie), les données concernant la maladie (histologie, analyse moléculaire, stade TNM), les données concernant le traitement (type, durée, ligne, toxicités) et les conséquences de ce dernier (réponse tumorale, date de progression, date de décès, survie sans progression (SSP) et survie globale (SG)) ont été collectées.

Les non-fumeurs étaient définis comme les patients ayant fumé moins de 100 cigarettes dans toute leur vie(35). Les patients ayant fumé dans l'année précédant le diagnostic étaient considérés comme fumeurs actifs. Tous les autres étaient

considérés comme anciens fumeurs. La stadification clinique était établie selon la classification TNM, 7^{ème} édition(36).

La réponse tumorale était établie par tomодensitométrie, selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST), version 1.1(37) d'après un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral avec injection de produit de contraste réalisé toutes les 6 à 9 semaines :

- Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions cibles.
- Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles, en se référant aux mesures initiales.
- Maladie en progression (MP) : Augmentation d'au moins 20% dans la somme des diamètres des lésions cibles, en se référant au nadir.
- Maladie stable (MS) : Ne remplissant ni les critères de RP ni les critères de MP.

Hypothèse

Il s'agit d'une étude exploratoire dont l'objectif principal était de déterminer des caractéristiques cliniques prédictives du contrôle de la maladie sous ICI dans le cancer bronchique non à petites cellules, dans une population en vie réelle. Le but de l'étude était également de générer des hypothèses sur les mécanismes de résistance ou de sensibilité aux ICI.

Le critère de jugement principal était le taux de contrôle de la maladie à 3 mois (TCM-3M), défini comme le taux de patients vivants et sans progression 90 jours après la première injection. Nous avons choisi un seuil de 3 mois (90 jours), car tous les patients devaient avoir été évalués par scanner à ce moment-là.

Les critères de jugement secondaire étaient le taux de réponse objective (TRO), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) sous immunothérapie.

Analyses statistiques

Selon les critères RECIST 1.1, le TRO était défini comme la proportion de patient présentant une réponse complète ou partielle sous traitement. La SSP était définie comme la durée entre le premier jour d'immunothérapie et la progression de la maladie

selon les critères RECIST 1.1 ou le décès, toutes causes confondues. La SG était définie comme le délai entre le premier jour d'immunothérapie et le décès, toutes causes confondues.

Pour décrire la population, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages pour les variables qualitatives ; des moyennes avec écart-type ou médiane pour les variables quantitatives. Les associations entre deux variables qualitatives ont été réalisées par un test de Chi-2 ou un test exact de Fisher tandis que les comparaisons de moyennes ont été réalisées par un test t ou un test de Mann-Whitney-Meier. Pour les analyses de survie, la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer des médianes de survie avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. Le modèle de Cox a été utilisé pour les calculs de Hazard Ratio (HR) pour des comparaisons entre différents groupes avec un IC à 95%. Pour les TRO et 3M-TCM, nous avons utilisé une analyse de régression logistique pour estimer les odds ratio (OR) avec un IC à 95% entre les différents groupes comparés. La significativité statistique était retenue pour un p inférieur à 0.05.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics pour Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Entre Avril 2013 et Novembre 2017, 415 patients ont reçu au moins un cycle d'immunothérapie pour un CBPNC dans notre institution. L'âge médian était 61 ans (32-84 ans). Les deux tiers (271 patients) étaient des hommes. La majorité des patients (92%) étaient caucasiens, et 8% étaient originaires d'Afrique du nord. Cent cinquante-cinq patients étaient fumeurs, 211 anciens fumeurs et 37 non-fumeurs. Quarante-neuf patients (11,8%) avaient une exposition professionnelle à l'amiante. Un quart des patients avaient un PS à 0 et 44,2% un PS à 1 lors de l'initiation de l'immunothérapie. Les poids, taille et IMC moyens étaient 67,6kg, 1m70 et 23,4 kg/m², respectivement. Toutes les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques de la maladie

La plupart des patients (78,8%) avaient un cancer bronchique non épidermoïde (306 adénocarcinomes, 21 autres), 88 (21,2%) avaient un cancer épidermoïde. Quatre-vingt-cinq pour cent (355 patients) avaient des métastases lors de l'initiation de l'immunothérapie.

Quatre-vingts pour cent (331 patients) avaient une analyse mutationnelle à la recherche des mutations les plus fréquentes, telles qu'*EGFR*, *KRAS*, *BRAF* et *HER2* ou des réarrangements de *ALK* ou *ROS1*. Cent trente patients avaient une mutation de *KRAS*, 15 patients étaient *EGFR* mutés, 10 avaient une mutation de *BRAF*, 3 avaient un réarrangement *ALK*, 2 avaient une mutation *HER2*, 11 avaient d'autres mutations (*MET*, *ROS1*, *FGFR*, *NRAS*, *PIK3CA*...), 12 patients avaient 2 mutations et 160 n'avaient pas de mutations (Tableau 2).

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Variable	n (%)
Population totale	415 (100)
Age médian (années)	61 (32-84)

Sexe	
Homme	271 (65.3)
Origine ethnique	
Caucasien	382 (92)
Nord-africain	33 (8)
Poids moyen (kg)	67,6 (±15)
Taille moyenne (m)	1,70 (±0.09)
IMC moyen (kg.m⁻²)	23,4 (±4.4)
IMC au début de l'ICI (kg.m⁻²)	
< 18.5	46 (11.1)
18.5-24.9	212 (51)
25-29.9	91 (21.9)
≥ 30	28 (6.7)
Donnée manquante	39 (9.4)
Statut tabagique	
Non-fumeur	37 (8.9)
Fumeur actif	155 (37.3)
Ancien fumeur	211 (50.8)
Donnée manquante	12 (2.9)
Exposition tabagique (paquets-années)	40 (5-200)
Exposition à l'amiante	
Oui	49 (11.8)
Non	330 (79.5)
Donnée manquante	36 (8.7)
Performance status au début de l'ICI	
PS 0	107 (25.7)
PS 1	184 (44.2)
PS 2	76 (18.3)
PS 3 - 4	11 (2.7)
Donnée manquante	38 (9.1)

Traitement

Cinquante-six patients (13,5%) ont reçu une immunothérapie en première ligne dont 41 en monothérapie. Dix patients ont reçu l'ICI en traitement de maintenance après une première ligne. Près de 60% et 25% ont reçu l'ICI en deuxième et troisième ligne ou plus, respectivement.

L'immunothérapie la plus fréquemment utilisée était un anti PD-1 (86.5%), avec le nivolumab pour 344 patients et le pembrolizumab pour 15 patients. Les autres ICI étaient des anti PD-L1 (7,7%) avec l'atezolizumab, l'avelumab, et le durvalumab, et un anti CTLA4 (1%) avec le tremelimumab. Vingt patients (4.8%) ont reçu une double immunothérapie (Tableau 2).

Effets indésirables liés à l'immunothérapie (EII)

La moitié des patients (50,1%) ont présenté au moins un EII, avec une majorité d'asthénie (105 patients), de dysthyroïdie (88 patients) ou de rash (29 patients). Selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), il s'agissait de toxicités de grade 1 dans 49% des cas et de grade 3 ou plus dans 20,2% des cas (Tableau2).

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie, des traitements et des effets indésirables.

Variable	n (%)
Histologie	
Adenocarcinome	306 (73.7)
Non spécifié (NOS)	21 (5.1)
Carcinome épidermoïde	88 (21.2)
Biologie moléculaire	
Mutation <i>KRAS</i>	130 (31.3)
Mutation <i>EGFR</i>	15 (3.6)
Autres mutations	26 (6.3)
Pas de mutation	160 (38.6)
Non analysé	84 (20.2)
Ligne de l'immunothérapie	
1 ^{ère}	56 (13.5)
Maintenance	10 (2.4)
2 ^{ème}	247 (59.5)
3 ^{ème} ou plus	102 (24.6)
Type d'immunothérapie	
Anti PD-1	359 (86.5)
Nivolumab	344 (82.9)
Pembrolizumab	15 (3.6)

Anti PD-L1	32 (7.7)
Durvalumab	16 (3.9)
Atezolizumab	11 (2.6)
Avelumab	5 (1.2)
Anti CTLA-4 (Tremelimumab)	4 (1)
Anti PD-1 + anti CTLA-4	14 (3.4)
Anti PD-L1 + anti CTLA-4	5 (1.2)
Anti PD-L1 + anti 4.1BB	1 (0.2)
Effets indésirables liés à l'immunothérapie	
Oui	208 (50.1)
Asthenie	105 (25.3)
Dysthyroïdie	88 (21.2)
Rash	29 (7)
Colite	16 (3.9)
Cytolyse hépatique	14 (3.4)
Pneumopathie	12 (2.9)
Endocrinopathie (hors thyroïde)	9 (2.2)
Autres	80 (19.2)
Non	207 (49.9)
Grade toxicité (CTCAE)	
1	102 (49)
2	64 (30.8)
3	33 (15.9)
4	9 (4.3)

Taux de contrôle de la maladie à 3 mois (TCM-3M)

Parmi les 414 patients avec des données analysables, 215 patients (51,9%) recevaient toujours l'immunothérapie à 3 mois de l'initiation du traitement. Près de la moitié des patients (199 patients) avaient arrêté leur traitement pour progression (147 patients, 35,5%), décès (36 patients, 8,7%) ou autre cause (16 patients, 3,9%).

En analyse univariée, il y avait une différence statistiquement significative de 3M-TCM selon le PS au début de l'immunothérapie (60,5% pour les PS 0-1 vs. 26,7% pour les PS ≥2, $p < 0,001$) et selon l'IMC avec un TCM-3M de 35,6% chez les patients de moins de 18,5 kg.m⁻² vs. 55,7% dans le groupe 18,5-24,9 kg.m⁻², 49,5% dans le groupe 25-29,9 kg.m⁻² et 67,9% chez les patients obèses (IMC ≥ 30 kg.m⁻²) ($p = 0,028$). Le TCM-3M était significativement meilleur chez les patients ayant présenté un effet indésirable

dû au traitement (EII) (67,6% chez les patients avec EII vs. 36,2% chez les patients sans EII, $p<0,001$).

En ce qui concerne le TCM-3M, il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon le sexe (hommes 50,9% vs. femmes 53,8%, $p=0,61$), l'âge (TCM-3M de 49,6%, 52,5% et 70% pour les patients de moins de 65 ans, de 65-74 ans ou plus de 75 ans, respectivement, $p=0,11$), l'origine ethnique (caucasiens 51,4% vs. Nord-africains 57,6%, $p=0,59$), l'exposition à l'amiante (patients exposés 55,1% vs. non-exposés 50,8%, $p=0,65$), le statut tabagique (fumeur ou ex-fumeurs 51,2% vs. non-fumeur 62,2%, $p=0,23$). Il n'y avait pas de différence associée au nombre de paquet-années chez les fumeurs et anciens fumeurs.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon l'histologie (cancer épidermoïde 48,9% vs. cancer non épidermoïde 52,8%, $p=0,55$), le statut mutationnel ($p=0,83$), le type d'immunothérapie reçue (Anti PD-1 50,8% vs. Anti PD-L1 57,6% vs. Autres 60,9%, $p=0,53$), ni la double immunothérapie ($p=0,12$) ni la ligne d'administration du traitement ($p=0,20$).

L'analyse multivariée a identifié le PS 0-1 et la présence d'EII comme facteurs prédictifs indépendants de 3M-TCM ($p<0,001$ dans les 2 cas) tandis qu'un IMC bas était associé à un moins bon TCM-3M ($p=0,028$). Ces résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 1. Analyse multivariée du 3M-DCR

	OR	95%CI	<i>p</i>
Performance status			
0-1	1		
≥2	0.24	0.13-0.43	<0.001
Indice de masse corporelle (kg.m⁻²)			
IMC <18.5	0.43	0.20-0.91	0.028
IMC [18.5-25[	1		
IMC [25-30[	0.59	0.34-1.02	0.06
IMC ≥ 30	1.22	0.48-3.07	0.68

Effets indésirables			
Non	1		
Oui	4.17	2.64-6.59	<0.001

Taux de réponse objective (TRO)

Le taux de réponse objective était de 17,1% : 1,4% des patients ont présenté une réponse complète et 15,7% une réponse partielle. De plus, 38,6% des patients avaient une maladie stable et 41,9% une maladie en progression. Les données étaient manquantes pour 2,4% des patients. En analyse univariée, il y avait une différence statistiquement significative de TRO selon le PS (20,2% pour les PS 0-1 vs. 6,2% pour les PS $\geq$ 2, $p=0.02$) et selon l'IMC avec un TRO de seulement 2,3% pour les patients de moins de 18.5 kg.m⁻² vs. 18,8% dans le groupe 18,5-24,9 kg.m⁻², 18,2% dans le groupe 25-29,9 kg.m⁻² et 25,0% pour les patients avec un IMC supérieur à 30 kg.m⁻² ($p=0,013$). Le TRO était significativement meilleur chez les patients présentant des effets indésirables dus au traitement : 22,4% chez les patients avec toxicités vs. 12,5% chez les patients sans toxicités, $p=0,009$.

Il n'y avait pas de différence significative de TRO selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'exposition à l'amiante ou au tabac, le type histologique, le statut mutationnel, le type d'immunothérapie, la ligne de traitement ou la double immunothérapie.

En analyse multivariée, le PS 0-1 et la présence d'EII restaient significativement associés à un meilleur taux de réponse objective tandis que les patients maigres avaient un TRO significativement moins bon (Tableau 4.).

Tableau 2. Analyse multivariée pour le taux de réponse objective

Variable	OR	95%CI	<i>p</i>
Performance status			
0-1	1		
≥ 2	0.28	0.11-0.74	0.010
Indice de masse corporelle (kg.m⁻²)			
IMC <18.5	0.10	0.01-0.75	0.025
IMC [18.5-25[	1		

IMC [25-30[	0.77	0.39-1.51	0.45
IMC ≥ 30	1.11	0.43-2.88	0.82
Effets indésirables			
Non	1		
Oui	2.39	1.29-4.42	0.005

Survie sans progression

La médiane de survie sans progression (SSP) était de 3,6 mois (IC95% [2,8-4,3]). En analyse univariée, la médiane de SSP était significativement différente selon le PS (SSP médianes de 4,4 et 1,7 mois pour PS 0-1 et PS ≥ 2, respectivement ($p < 0,001$)) et selon l'IMC. La SSP médiane était de 2,2 mois pour les patients avec un $IMC < 18,5 \text{ kg.m}^{-2}$, 4 mois pour le groupe $18,5\text{-}24,9 \text{ kg.m}^{-2}$, 3,5 mois pour le groupe $25\text{-}29,9 \text{ kg.m}^{-2}$ et 9,4 mois pour les patients avec $IMC \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$ ($p = 0,007$). La médiane de SSP était meilleure quand l'immunothérapie était administrée précocement (médiane SSP de 6,8, 7,4, 3,6 et 2,5 mois en traitement de 1^{ère} ligne, maintenance, 2^{ème} et 3^{ème} ligne et au-delà, respectivement, $p = 0,008$) et lorsque le patient présentait des effets indésirables du traitement (SSP médiane 5,6 mois vs. 2,3, $p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence de SSP selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'exposition au tabac ou à l'amiante, le sous-type histologique, le statut mutationnel, le type d'immunothérapie ou la double immunothérapie.

En analyse multivariée, un PS 0-1, l'obésité et la présence d'effets indésirables liés à l'immunothérapie restaient significativement associés à une meilleure SSP ($p < 0,001$, $p = 0,024$, $p < 0,001$, respectivement) et le fait de recevoir l'ICI en troisième ligne ou plus était associé à une moins bonne SSP ($p = 0,02$).

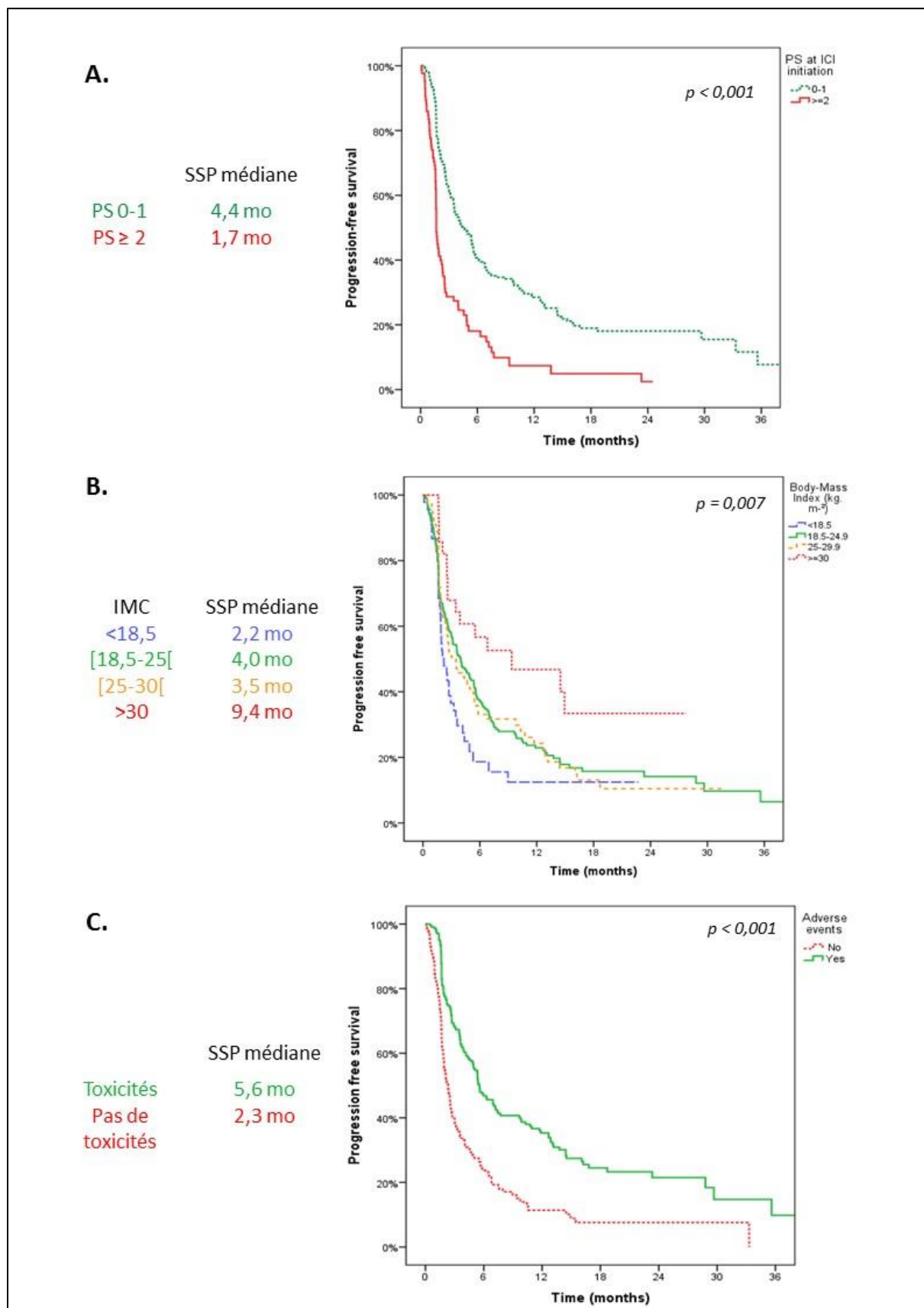
Tableau 5. Analyse multivariée de survie sans progression

Variable	HR	95%CI	p
Performance status			
0-1	1		

≥2	2.12	1.59-2.81	<0.001
Indice de masse corporelle (kg.m⁻²)			
IMC <18.5	1.30	0.90-1.88	0.16
IMC [18.5-25[	1		
IMC [25-30[	1.13	0.85-1.51	0.41
IMC ≥ 30	0.55	0.33-0.92	0.024
Ligne de traitement			
1ère	1		
Maintenance	1.32	0.58-3.01	0.50
2ème	1.43	0.98-2.09	0.06
3ème ou plus	1.64	1.08-2.49	0.02
Effets indésirables			
Non	1		
Oui	0.44	0.35-0.56	<0.001

Les courbes de survie sans progression de Kaplan Meier sont représentées dans la figure 1.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression selon le performance status (A.), l'IMC (B.) et les effets indésirables (C.)



Survie globale

La médiane de survie globale était de 13,4 mois, IC 95% [10.9-15.9]. En analyse univariée, la SG était significativement meilleure selon le PS (SG médiane 16,4 mois pour les PS 0-1 vs. 3,4 mois pour les PS ≥ 2 , $p < 0,001$) et l'IMC. La SG médiane était de 7,3 mois pour les patients avec IMC $< 18,5 \text{ kg.m}^{-2}$, 13,7 mois pour le groupe 18,5-24,9 kg.m^{-2} , 14,7 mois pour le groupe 25-29,9 kg.m^{-2} et 22 mois pour les patients avec IMC $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$, $p = 0,008$. La médiane de survie globale était significativement diminuée chez les patients avec un carcinome épidermoïde comparativement aux non-épidermoïdes (8,6 vs. 14,1 mois respectivement, $p = 0,041$) et elle était significativement meilleure chez les patients présentant des effets indésirables liés au traitement (SG médiane 18 mois vs. 7,7 mois, $p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de survie globale en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique ni de l'exposition au tabac ou à l'amiante ou du statut mutationnel.

En analyse multivariée, un bon PS et la présence d'effets indésirables restaient significativement associés à une meilleure SG ($p < 0.001$ dans les 2 cas) tandis que la maigreur était associée à une moins bonne SG ($p = 0.039$). Il y avait une tendance à une meilleure SG chez les patients obèses ($p = 0.068$). Ces données sont rapportées dans le tableau 6.

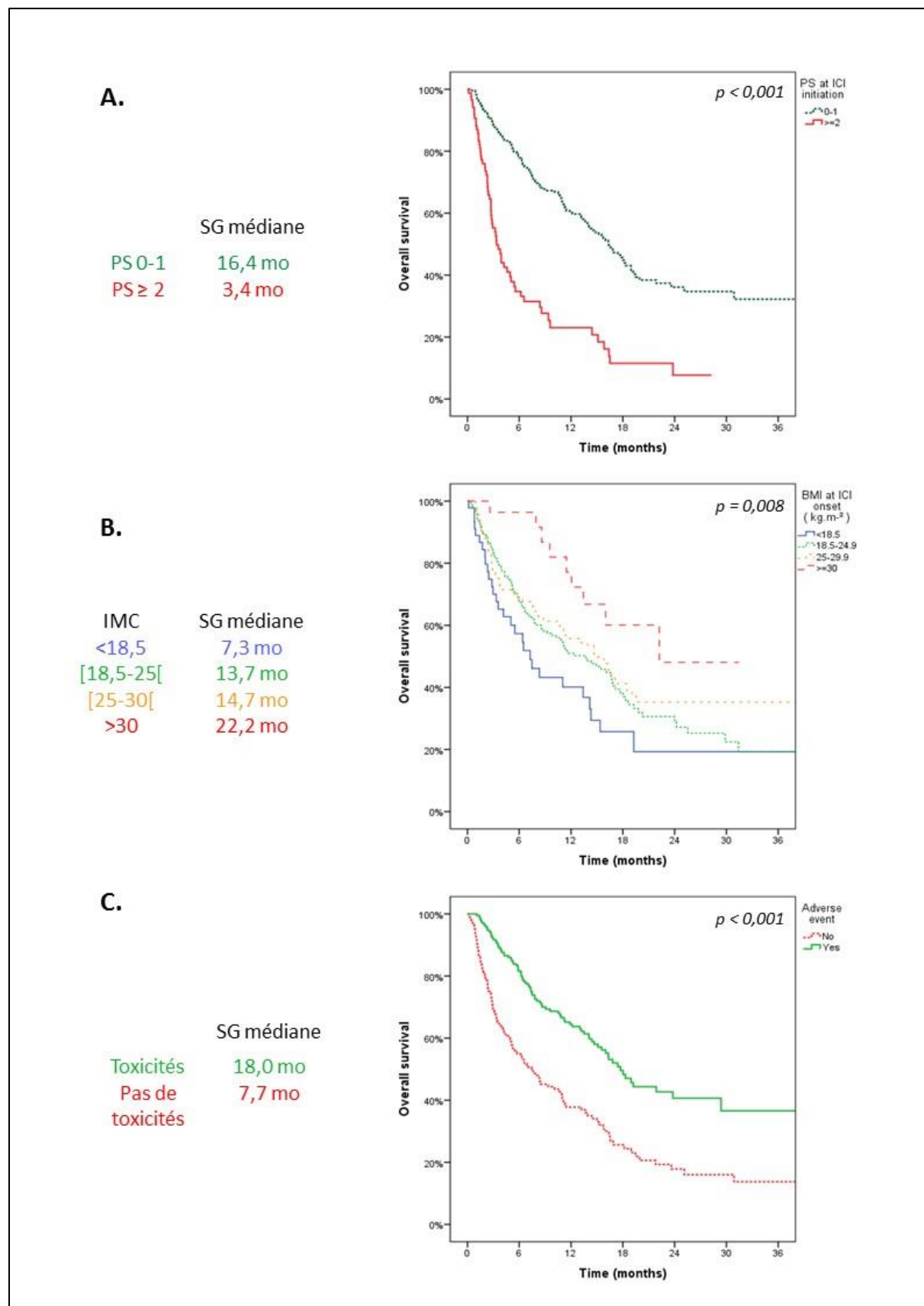
Tableau 6. Analyse multivariée: survie globale

Variable	HR	95%CI	<i>p</i>
Performance status			
0-1	1		
≥ 2	3.3	2.39-4.51	< 0.001
Indice de masse corporelle (kg.m^{-2})			
IMC < 18.5	1.55	1.02-2.36	0.039
IMC [18.5-25[	1		
IMC [25-30[	1.15	0.80-1.65	0.44
IMC ≥ 30	0.53	0.27-1.05	0.068
Histologie			
Cancer non épidermoïde	1		

Carcinome épidermoïde	1.36	0.98-1.90	0.068
Effets indésirables			
Non	1		
Oui	0.41	0.31-0.55	<0.001

Les courbes de Kaplan-Meier sont représentées figure 2.

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale selon le performance status (A.), l'IMC (B.) et les effets indésirables (C.)



DISCUSSION

La recherche de facteurs prédictifs d'une meilleure réponse à l'immunothérapie est indispensable en vie réelle. Aucun des biomarqueurs prédictifs, évalués jusqu'à présent, n'est formellement validé aujourd'hui. Le statut PD-L1 reste controversé et d'autres paramètres biologiques tels que l'infiltration lymphocytaire ou la charge mutationnelle tumorale ne sont pas encore accessibles en routine. Certaines données cliniques, telles que le performance status ou l'IMC, sont beaucoup faciles à recueillir et peuvent donc être explorées en tant que potentiels facteurs prédictifs de réponse à l'ICI.

La principale force de notre étude est le grand nombre de patients analysés et leur représentativité de la pratique clinique courante. A notre connaissance, il s'agit de la cohorte la plus large sur le sujet. Bien que certains patients de notre cohorte aient été inclus dans des essais thérapeutiques, il s'agit d'une étude en vie réelle en raison de l'inclusion systématique de tout patient recevant de l'immunothérapie pour un CBNPC dans notre institution. Une autre force de cette cohorte est l'évaluation de la réponse réalisée de façon homogène et systématique selon la classification RECIST 1.1. pour tous les patients, qu'ils soient inclus dans des essais cliniques ou non.

Le design de l'étude avec son caractère rétrospectif et l'absence de bras de comparaison reste sa première limite. Une autre limite est l'absence d'évaluation du taux d'expression tumoral de PD-L1. Les patients de notre cohorte ayant été inclus à partir de 2013, un grand nombre d'entre eux n'a pas bénéficié de l'analyse systématique du statut PD-L1. De plus, l'immunothérapie reçue par la plupart de nos patients était le nivolumab, en deuxième ligne thérapeutique, indication pour laquelle la recherche du statut PD-L1 n'est pas indispensable. En raison d'un grand nombre de données manquantes, nous avons décidé de ne pas rapporter ce paramètre dans notre étude.

Les taux de réponse et de survie de notre étude étaient similaires à ceux observés dans les essais de phase III étudiant l'immunothérapie. Les études CheckMate-017 et 057, testant le nivolumab versus docetaxel en 2^{ème} ligne dans le cancer bronchique non à petites cellules, ont montré un TRO de 19 et 20% (17,1% dans notre étude), une

SSP médiane de 2,3 à 3,5 mois (3,6 mois dans notre étude) et une SG de 9,2 à 12,2 mois (13,4 mois dans notre étude).

Dans la littérature, certaines caractéristiques cliniques ont été associées avec de moins bonnes réponses pour les patients sous immunothérapie, comme un mauvais performance status(38), l'absence de passé tabagique(39), la présence d'une mutation EGFR ou d'un réarrangement ALK(40), mais les données en vie réelle sont insuffisantes à ce jour.

Concernant notre critère de jugement principal, le taux de patients vivants et sans progression dans les 90 jours suivant la première injection d'immunothérapie était 51,9%. En analyse univariée, seuls les patients avec un PS 0 ou 1 et les patients avec des effets indésirables étaient associés avec un meilleur TCM-3M tandis que la maigreur était associée avec un moins bon TCM-3M. En raison des effets indésirables moins lourds que ceux dus à la chimiothérapie, nous avons parfois tendance à proposer une immunothérapie à des patients avec un $PS \geq 2$. Les résultats de l'étude laissent penser que nous ne devrions peut-être pas. Par ailleurs, les effets secondaires ne peuvent être considérés comme facteurs prédictifs de réponse qu'*a posteriori*, puisqu'ils ne survenaient, par définition, qu'après le début du traitement. Ils restent néanmoins un facteur prédictif de l'efficacité important à prendre en compte, surtout en cas de doute sur une pseudo-progression ou sur la poursuite de l'ICI.

Concernant les critères de jugement secondaires, un mauvais performance status ($PS \geq 2$) était significativement associé avec de moins bons TRO, SSP et SG. Cette donnée est cohérente avec de précédentes études avec des médianes de survie rapportées entre 3,5 et 5,4 mois(41,42) mais cette population est peu représentée dans les essais cliniques évaluant l'immunothérapie(38). Nous avons également retrouvé une corrélation forte entre la présence d'effets indésirables et l'efficacité de l'immunothérapie en termes de TRO, PFS et SG. Ceci avait déjà été rapporté précédemment(43,44).

Le résultat le plus inattendu de notre étude était l'association significative entre IMC et réponse à l'immunothérapie, avec de moins bons résultats chez les patients maigres et de meilleurs résultats chez les patients obèses en termes de TCM-3M, TRO, de

SSP et de SG. A ce jour, à notre connaissance, il n'y a pas de données publiées à ce sujet dans le cancer bronchique. Une méta-analyse récente, portant sur plus de 2000 patients porteurs d'un mélanome métastatique, a montré une amélioration significative de la SSP et de la SG chez les patients obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) par rapport aux patients non obèses traités par immunothérapie. Cette donnée clinique importante soutient l'hypothèse que l'obésité peut avoir un rapport dans la réponse à l'immunothérapie, potentiellement dans un sens favorable(45). Une explication à ce phénomène pourrait être le fait que l'obésité est à l'origine de nombreux processus inflammatoires, incluant la dysrégulation macrophagique, la production chronique de cytokines, la diminution de l'immunité innée et acquise et l'accélération du vieillissement immunitaire. Plus largement, l'obésité perturbe l'homéostasie immunitaire et entraîne un état « méta-inflammatoire »(46). Ceci explique comment la réponse immune est modifiée par l'obésité et comment l'obésité pourrait modifier la réponse à l'immunothérapie et les toxicités potentielles(46). Une autre explication pourrait être dans le microbiote. Dans trois études récentes, trois groupes indépendants ont démontré le rôle clé du microbiote intestinal sur la réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans le mélanome et les tumeurs épithéliales(47–49). Certaines espèces bactériennes sont associées à une meilleure réponse sous anti PD-1(50) ou anti PD-L1(51). Un grand nombre de facteurs influe sur le microbiome(52) et il est maintenant reconnu que le microbiote intestinal n'est pas le même chez les obèses et chez les patients normo-pondéraux (53–55). Ces hypothèses devraient être approfondies dans de prochaines études.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'âge et la réponse au traitement ou la survie, comme il avait été précédemment rapporté(17,56), ou selon le statut tabagique(39) ou mutationnel(40). Dans notre cohorte, le taux de tumeurs avec addictions oncogéniques était bas. En effet, lorsqu'une mutation ciblable était retrouvée, le patient bénéficiait plus volontiers d'une thérapie ciblée et n'était donc pas forcément inclus dans notre cohorte de patients traités par immunothérapie.

L'association entre IMC et efficacité de l'ICI, l'impact du microbiote dans le cancer bronchique et les mécanismes de résistance à l'immunothérapie doivent être explorés dans de prochaines études. L'étude de bio-profiling PIONeeR (Precision Immunology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With PD-1 ICI Resistance) a pour but de mieux comprendre les mécanismes de résistance des

patients porteurs de CBNPC progressant sous ICI (NCT03493581). D'autres pistes sont également à l'étude pour prédire l'efficacité de l'immunothérapie en particulier l'évaluation de la charge mutationnelle tumorale(32,57) ou l'approche radiomique(58).

En conclusion, nous avons retrouvé des facteurs cliniques prédictifs de réponse ou de survie pour les patients porteurs de CBNPC traités par immunothérapie. Les patients avec un PS 0-1, les patients obèses et les patients présentant des effets indésirables liés au traitement avaient de meilleurs résultats sous immunothérapie. Ces données sont importantes pour aider les cliniciens à mieux définir les patients qui bénéficieraient de l'immunothérapie, et ceux à qui il serait préférable de proposer des traitements alternatifs. Bien que certains paramètres cliniques puissent être utiles, ils ne sont pas suffisants à eux seuls pour définir quel traitement est le meilleur pour chaque patient. Les biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie restent donc à définir.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-386.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 67(1):7-30.
3. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *J Clin Oncol*. oct 2006;24(28):4539-44.
4. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J-C. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res*. 1 mai 2012;18(9):2443-51.
5. Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. :11.
6. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker Jr S, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol*. 15 janv 2004;22(2):330-53.
7. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol*. juin 2012;19(Suppl 1):S52-8.
8. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 oct 2015;33(30):3488-515.
9. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. avr 2016;387(10026):1415-26.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>. 2017 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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* [Internet]. 16 avr 2018 [cité 16 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801946>
17. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 févr 2018;4(2):210.
18. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 oct 2017;35(30):3484-515.
19. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 30 avr 2016;387(10030):1837-46.
20. 2018 ASCO: KEYNOTE-042 Trial Compares Pembrolizumab With Chemotherapy as First-Line Treatment of NSCLC With PD-L1 Expression of 1% or More - The ASCO Post [Internet]. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/58902>
21. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. nov 2016;17(11):1497-508.
22. 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 juin 2018;378(24):2288-301.
23. 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.
24. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. avr 2017;6(2):196-211.
25. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. mai 2018;119:14-20.

26. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2017;23(8):1920-8.
27. 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.
28. Takada K, Toyokawa G, Shoji F, Okamoto T, Maehara Y. The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. *Clin Lung Cancer.* mars 2018;19(2):120-9.
29. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2018-28.
30. Khunger M, Hernandez AV, Pasupuleti V, Rakshit S, Pennell NA, Stevenson J, et al. Programmed Cell Death 1 (PD-1) Ligand (PD-L1) Expression in Solid Tumors As a Predictive Biomarker of Benefit From PD-1/PD-L1 Axis Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol.* 18 mai 2017;(1):1-15.
31. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 janv 2016;2(1):46-54.
32. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, Schleifman E, Zou W, Li Y, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* [Internet]. 6 août 2018 [cité 19 août 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-018-0134-3>
33. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 3 avr 2015;348(6230):124-8.
34. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 10 avr 2016;34(11):1223-30.
35. Couraud DS. Référentiel Rhône Alpes Auvergne 2018. :57.
36. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol.* 1 août 2007;2(8):706-14.
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 1 janv 2009;45(2):228-47.
38. Remon J, Vilariño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev.* 1 mars 2018;64:21-9.

39. Abdel-Rahman O. Smoking and EGFR status may predict outcomes of advanced NSCLC treated with PD-(L)1 inhibitors beyond first line: A meta-analysis. *Clin Respir J* [Internet]. 13 déc 2017 [cité 15 avr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/crj.12742>
40. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2016;22(18):4585-93.
41. Molinier O, Besse B, Barlesi F, Audigier-Valette C, Friard S, Monnet I, et al. IFCT 1502-CLINIVO : efficacité et tolérance du nivolumab et du traitement post-nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. Une étude en vie réelle dans le cadre de l'ATU nivolumab 2015. *Rev Mal Respir*. janv 2018;35:A8.
42. Popat S, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo Dols M, Laktionov K, Szilasi M, et al. 1303PDNivolumab in previously treated patients with metastatic squamous NSCLC: Results of a European single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including patients aged ≥ 70 years and with poor performance status. *Ann Oncol* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 25 août 2018];28(suppl_5). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380.006/4109361
43. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. janv 2018;115:71-4.
44. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 mars 2018;4(3):374.
45. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, et al. The association of BMI and outcomes in metastatic melanoma: A retrospective, multicohort analysis of patients treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy. *Lancet Oncol*. mars 2018;19(3):310-22.
46. Canter RJ, Le CT, Beerthuijzen JMT, Murphy WJ. Obesity as an immune-modifying factor in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* [Internet]. 15 mai 2018 [cité 12 juill 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/JLB.5RI1017-401RR>
47. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.
48. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):97-103.
49. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):104-8.
50. Derosa L, Routy B, Kroemer G, Zitvogel L. The intestinal microbiota determines the clinical efficacy of immune checkpoint blockers targeting PD-1/PD-L1. *Oncolimmunology*. 3 juin 2018;7(6):e1434468.

51. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 27 nov 2015;350(6264):1084-9.
52. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 9 avr 2018;33(4):570-80.
53. Turnbaugh et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest | *Nature* [Internet]. [cité 20 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature05414>
54. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep*. juin 2015;4(2):250-61.
55. Castaner O, Goday A, Park Y-M, Lee S-H, Magkos F, Shiow S-ATE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1-9.
56. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. avr 2016;45:30-7.
57. Schrock A, Sharma N, Peled N, Bufill J, Srkalovic G, Spigel D, et al. MA14.01 Updated Dataset Assessing Tumor Mutation Burden (TMB) as a Biomarker for Response to PD-1/PD-L1 Targeted Therapies in Lung Cancer (LC). *J Thorac Oncol*. janv 2017;12(1):S422.
58. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. août 2018 [cité 19 août 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518304133>

ABREVIATIONS

AP-HM : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

EII : Effets indésirables liés à l'immunothérapie

IMC : Indice de masse corporelle

ICI : Inhibiteurs des checkpoints immunitaires

IT : Immunothérapie

MP : Maladie en progression

MS : Maladie stable

PD-1: Programmed cell death 1

PD-L1: Programmed cell death-ligand 1

PS : Performance Status

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TCM-3M : Taux de contrôle de la maladie à 3 mois

TCM : Taux de contrôle de la maladie

TRO : Taux de réponse objective

ANNEXES

Clinical predictive factors for 3-months disease control with immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer.

Pierre-Henri AUSSÉDAT^a, MD, Pascale TOMASINI^{a,b}, MD, MSc, Arnaud JEANSON^a, MD, Maxime SOUQUET-BRESSAND^a, MD, Zeinab HAMIDOU^c, Anderson LOUNDOU^c, Mathieu GRANGEON^a, Solène CHALEAT^a, Julien BERMUDEZ^a, Youssef TRIGUI^a, Fabrice BARLES^{a,b}, MD, PhD, Laurent GREILLIER^{a,b}, MD, PhD.

- a. Aix Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations Department, Marseille, France
- b. Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm UMR1068, CNRS UMR7258, Aix-Marseille Université UM105, Marseille, France
- c. Aix Marseille University, EA 3279 - Public Health, Chronic Diseases and Quality of Life - Research Unit, Marseille, France

Corresponding author: Pr Laurent GREILLIER
Service d'Oncologie Multidisciplinaire et Innovations Thérapeutiques
Hôpital Nord
Chemin des Bourrely
13915 MARSEILLE CEDEX
France
Email : laurent.greillier@ap-hm.fr
Tel : +33 4 91 96 59 01 Fax : +33 4 91 96 59 02

ABBREVIATION

3M-DCR: Three months disease control rate

AP-HM : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

BMI: Body-mass index

CR: Complete response

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DCR: Disease control rate

ICI: Immune checkpoint-inhibitor

IRAEs: Immune-related adverse events

NSCLC: Non-small cell lung cancer

ORR: Overall Response Rate

OS: Overall survival

PD: Progressive disease

PD-1: Programmed cell death 1

PD-L1: Programmed cell death-ligand 1

PFS: Progression-free survival

PR: Partial response

PS: Performance status

SD: Stable disease

SCC: Squamous cell lung cancer

TMB: Tumor mutational burden

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the exciting success of immune checkpoint inhibitors (ICI) in lung cancer, only a fraction of patients responds to treatment and there is a risk for significant toxicities. Accurate predictive factors of disease control with ICI remain an unmet need.

METHODS: We conducted an observational, monocentric, retrospective cohort study of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received at least one cycle of ICI between April 2013 and November 2017. Analyzed variables included clinical data, disease characteristics, treatment data and outcomes. This is an exploratory study whose primary objective was to determine clinical features predictive of disease control with ICI in non-small cell lung cancer in a real-life population. The primary endpoint was the rate of patients who were alive without disease progression within 90 days following the first ICI infusion (3M-DCR).

RESULTS: Of 415 patients included in our study, median age was 61. Two thirds were men, 21% had an ECOG performance status (PS) ≥ 2 , 11.1 % were underweight, 51%, 21.9% and 6.7% were normal, overweight and obese, respectively. The 3M-DCR was 51.9%. The overall response rate (ORR) was 17.1%. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 3.6 and 13.4 months, respectively. ECOG PS 0-1 and the presence of immune-related adverse events (IRAEs) were significantly associated with better outcome in 3M-DCR, ORR, PFS and OS. Obese patients achieved better PFS (median PFS 9.4 months) and OS (median OS 22 months) than non-obese patients ($p < 0.02$) whereas patients with low BMI had poorer 3M-DCR, ORR and OS. **CONCLUSIONS:** PS 0-1, obesity and IRAEs were identified as clinical predictive factors of better outcomes in NSCLC patients treated with immunotherapy.

KEYWORDS: lung cancer; non-small cell lung cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; body-mass index; predictive factors

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

INTRODUCTION

Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide(1,2). Approximately 85 % of lung cancers are non-small cell lung cancer (NSCLC)(3). Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma (SCC) represent the most frequent histologic subtypes, accounting for 50% and 30% of all NSCLC, respectively(4). Most of them are already unresectable and metastatic at the time of initial diagnosis(5). In the last years, a new therapeutic era has begun with immunotherapies targeting programmed cell death-1 (PD-1), programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4). These immune checkpoint inhibitors (ICI) allow patients to live longer with a better quality of life than chemotherapy(6–12).

Unfortunately, this global overall survival (OS) benefit is driven by the outcomes of a minority of patients while a large majority of these is in fact experiencing progressive disease in the first weeks of treatment(13). Estimated overall response rate (ORR) to ICI is indeed around 18.7-25 % in the first line setting(11,12,14) and around 14.5-20% in previously treated patients (6–8,15–17).

Moreover, with these new therapies appeared new tumor response patterns, like delayed tumor response, response after an increase in total tumor burden (pseudoprogression) but also acceleration of the disease under immunotherapy (hyperprogressive disease, HPD)(18). HPD rate is estimated to be about 10%, and there is a clear trend toward worse outcome for patients with HPD compared with non-HPD.(18)

Otherwise, these new immunotherapies also generate a new type of adverse events, like immune toxicities, called immune-related adverse events (IRAEs). Although these

events are mostly less serious than adverse events due to cytotoxic chemotherapy, they can affect all organs and are sometimes severe or irreversible(19).

For all these reasons, more knowledge on the mechanisms of resistance and identification of predictive factors of response are therefore needed to better address the precise treatment of the advanced NSCLC patients.

Several hypotheses have been proposed to explain this lack of benefit and several markers have been assessed for their predictive value in terms of ICI efficacy.

The most studied biomarker is the tumor PD-L1 expression. Tumor and tumor-infiltrating immune cell PD-L1 overexpression based on immunohistochemical analysis has been associated with significantly higher response rate to PD1/PD-L1 inhibitors NSCLC (20). However, some patients with high PD-L1 expression do not respond to ICI, while others experience durable response without tumor PD-L1 expression. Moreover, the use of PD-L1 expression as predictive biomarker remains controversial because of the existence of various PD-L1 antibodies, different scoring system without a standardized technique, several positivity cut-offs(21) and heterogeneity of PD-L1 protein levels within tumors(22). Otherwise, high tumor mutational burden (TMB) and intense tumor lymphocytic infiltration seems to be favorable prognostic biomarker for survival in NSCLC(23–25).

The possibility of a tumor growth under ICI, the heterogeneity of response to ICI and the risk to develop severe IRAEs are several reasons to find accurate and easily assessable predictive factors of response to immunotherapy. The main goal of our study was therefore to identify some clinical features correlated with clinical benefit with ICI in a real-life cohort of patients with advanced NSCLC.

MATERIALS AND METHODS:

Patients

We conducted an observational, monocentric, retrospective cohort study at the Multidisciplinary Oncology and Therapeutic Innovations Department of Assistance Publique – Hopitaux de Marseille (AP-HM) in France. Data from all patients older than 18 years of age, diagnosed with advanced NSCLC and who received at least one cycle of immune checkpoint inhibitor (ICI) (anti PD-L1, anti PD-1 or anti CTLA4) from April 2013 to November 2017 were recorded. All patients were discussed at a multidisciplinary tumor board and were treated according to international guidelines or clinical trials currently underway. Patients known to have any previous autoimmune disease were excluded. Before the data collection, all patients provided signed informed consent allowing the use of data collected during standard care for research purposes. Concerning patients who had more than one line of immunotherapy, only the characteristics at the first ICI line were analyzed. The study protocol and retrospective data collection were approved by the Institutional Review Board of the French learned society for respiratory medicine (Société de Pneumologie de Langue Française – SPLF), under reference number: CEPRO 2018-012.

Data

Data were retrieved from electronic patients' medical records. Clinical and epidemiological data (sex, age, ethnicity, asbestos exposure, smoking status and tobacco exposure in pack-years, height, weight, performance status (PS) and body-mass index (BMI) at the time of ICI initiation), disease characteristics (histology, molecular biology, stage at diagnosis), treatment data (type, treatment line, duration, toxicity) and outcome data (date of disease progression during or after ICI and death

from any cause or last follow-up, ORR, progression-free survival PFS and OS) were collected.

Tumor response was assessed through CT-scans, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST), version 1.1 (26) on a thoracic abdominal pelvic computed tomography scan with contrast agent infusion, performed every 6 to 9 weeks.

Hypothesis

This is an exploratory study whose primary objective was to determine clinical features predictive of disease control with ICI in NSCLC in a real-life population. The secondary objective was to generate hypothesis on the mechanisms of resistance or sensitivity to ICI.

The primary endpoint was the 3 months disease control rate (3M-DCR), defined as the rate of patients who were alive and without disease progression within the 90 days following the first ICI infusion. We chose 3 months (90 days) as threshold of disease control rate as all patients had been assessed with CT-scan at this timepoint.

The secondary end points were ORR, PFS and OS under immunotherapy.

Statistical analysis

As per RECIST 1.1, ORR was defined as the proportion of patients with a partial or complete response to therapy. PFS was defined as the time elapsed between the onset of ICI to documented disease progression by the RECIST 1.1 criteria or death from any cause. OS was defined as the duration between the onset of ICI to death from any cause.

To describe the population, we used effectives and percentages for qualitative variables; means and standard deviation or medians for quantitative variables. The association between two qualitative variables was performed using a Chi2 or Fisher's exact test (statistical assumptions), while comparisons of averages were performed using a t-test or Mann-Whitney test (according to statistical assumptions). To analyze OS and PFS, the Kaplan-Meier method was used to estimate the median survival with a Confidence Interval (CI) of 95%. Cox model allowed the calculation of hazard ratios (HR) for comparison between different groups with a CI of 95%. For the ORR and DCR (disease control rate), we used logistic regression analyses to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals throughout the groups' comparison. The statistical significance was considered at the threshold p value of 0.05.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Patients' characteristics

Between April 2013 and November 2017, 415 patients received at least one cycle of ICI for advanced NSCLC in our institution. The median age was 61 years (32-84). Two-thirds of patients (271) were male. Most of the patients (92%) were Caucasians and 8% were from north African origin. One hundred and fifty-five patients were smokers, 211 former smokers and 37 never smokers. Among smokers and former smokers, the median tobacco exposure was 40 pack-years. Forty-nine patients (11.8%) had a professional asbestos exposure. A quarter of patients had an ECOG PS of 0 and 44.2% had a PS 1 at the beginning of immunotherapy. Mean weight, height and Body-Mass Index (BMI) were 67.6 kg, 1m70 and 23.4 kg/m², respectively. Patients' characteristics are described in Table 1.

Disease characteristics

Most of the patients (78.8%) had a non-squamous NSCLC (306 adenocarcinoma, 21 others), 88 (21.2%) had a squamous cell lung cancer. Eighty five percent of the patients had metastasis when they began ICI.

Eighty percent of the patients had a mutational analysis to search the most frequent targetable alterations, such as mutations of *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* and *HER2*, and rearrangement of *ALK* and *ROS1*. One hundred and thirty patients had a mutation of *KRAS*, 15 patients were *EGFR* mutated, 10 had a mutation of *BRAF*, 3 had an *ALK* rearrangement, 2 were *HER2* mutated, 11 had other mutations (*MET*, *ROS1*, *FGFR*, *NRAS*, *PIK3CA*...), 12 patients had two mutations and 160 had no mutation (Table 2).

Table 1. Patients' characteristics

Variable	n (%)
Overall population	415 (100)
Median age (years)	61 (32-84)
Gender	
Male	271 (65.3)
Ethnicity	
Caucasian	382 (92)
Nord African	33 (8)
Mean weight (kg)	67.6 (± 15)
Mean height (m)	1.70 (± 0.09)
Mean BMI (kg.m⁻²)	23.4 (± 4.4)
BMI at the beginning of ICI (kg.m⁻²)	
< 18.5	46 (11.1)
18.5-24.9	212 (51)
25-29.9	91 (21.9)
≥ 30	28 (6.7)
Missing data	39 (9.4)
Tobacco status	
Never smoker	37 (8.9)
Smoker	155 (37.3)
Former smoker	211 (50.8)
Missing data	12 (2.9)
Median tobacco exposure (pack-year)	40 (5-200)
Asbestos exposure	
Yes	49 (11.8)
No	330 (79.5)
Missing data	36 (8.7)
Performance status at the beginning of ICI	
PS 0	107 (25.7)

PS 1	184 (44.2)
PS 2	76 (18.3)
PS 3 - 4	11 (2.7)
Missing data	38 (9.1)

Treatment

Fifty-six patients (13.5%) received ICI as first line systemic treatment in monotherapy for 41 and combination of ICI for 15 patients. Ten patients had ICI as maintenance treatment after a first line chemotherapy. Almost 60% and 25% received ICI as second and third line or more, respectively.

The most frequent ICI was anti PD-1 (86.5%), with nivolumab for 344 patients and pembrolizumab for 15 patients. The other ICIs were anti PD-L1 (7.7%) with atezolizumab, avelumab, durvalumab and anti CTLA4 (1%) with tremelimumab. Twenty patients (4.8%) received a combination of immunotherapy (Table 2).

Immune related adverse events

Half patients (50.1%) experienced at least one IRAE, with a majority of asthenia (105 patients), dysthyroidism (88 patients) and rash (29 patients). According to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) classification, toxicities were grade 1 in 49%, and grade 3 or more in 20.2%. (Table 2).

Table 2. Disease, treatment and toxicities' characteristics.

Variable	n (%)
Histology	
Adenocarcinoma	306 (73.7)
No other specified (NOS)	21 (5.1)
Squamous cell lung cancer	88 (21.2)
Molecular biology	
KRAS mutation	130 (31.3)
EGFR mutation	15 (3.6)
Other mutations	26 (6.3)
No mutation	160 (38.6)
Not analyzed	84 (20.2)
Line for ICI treatment	
1 st	56 (13.5)
Maintenance	10 (2.4)
2 nd	247 (59.5)
3 rd or more	102 (24.6)
Type of ICI	
Anti PD-1	359 (86.5)
Nivolumab	344 (82.9)
Pembrolizumab	15 (3.6)
Anti PD-L1	32 (7.7)
Durvalumab	16 (3.9)
Atezolizumab	11 (2.6)
Avelumab	5 (1.2)
Anti CTLA-4 (Tremelimumab)	4 (1)
Anti PD-1 + anti CTLA-4	14 (3.4)
Anti PD-L1 + anti CTLA-4	5 (1.2)
Anti PD-L1 + anti 4.1BB	1 (0.2)
ICI adverse event	
Yes	208 (50.1)
Asthenia	105 (25.3)
Dysthyroidism	88 (21.2)
Rash	29 (7)
Colitis	16 (3.9)
Hepatitis	14 (3.4)

Pneumonia	12 (2.9)
Endocrinopathy (excluding thyroid)	9 (2.2)
Others	80 (19.2)
No	207 (49.9)
Grade toxicity (CTCAE)	
1	102 (49)
2	64 (30.8)
3	33 (15.9)
4	9 (4.3)

Three months disease control rate (3M-DCR)

Among 414 patients with available data, 215 (51.9%) were alive without disease progression within the 90 days following the first ICI infusion. Almost half of the patients (199 patients, 48.1%) stopped their treatment because of disease progression (147 patients, 35.5%), death (36 patients, 8.7%), or other causes (16 patients, 3.9%).

In univariate analysis, there was a significant difference of 3M-DCR regarding ECOG PS at the beginning of ICI (60.5% for PS 0-1 and 26.7% for PS ≥ 2 , $p < 0.001$) and BMI with a 3M-DCR of only 35.6% in patients under 18.5 kg.m^{-2} versus 55.7% in the group $18.5\text{-}24.9 \text{ kg.m}^{-2}$, 49.5% in the group $25\text{-}29.9 \text{ kg.m}^{-2}$ and 67.9% in patients with a BMI over 30 kg.m^{-2} ($p = 0.028$). The 3M-DCR was significantly better in patients who had an IRAE (grade ≥ 1 according the CTCAE classification: 67.6% in patients with toxicities vs. 36.2% in patients without toxicities, $p < 0.001$).

Regarding the 3M-DCR, there were no statistically significant differences regarding sex (male 50.9% vs. female 53.8%, $p = 0.61$), age (3M-DCR was 49.6%, 52.5% and 70% in patients under 65, patients of 65-74 years and patients of 75 and older, respectively, $p = 0.11$), ethnicity (Caucasian 51.4% vs. north African 57.6%, $p = 0.59$), asbestos exposure (exposed patients 55.1% vs. no exposition 50.8%, $p = 0.65$) or

tobacco status (current or former smoker 51.2% vs. never smoker 62.2%, $p=0.23$) or according to the number of pack-year.

There was no statistically significant difference regarding histology (squamous cell lung cancer 48.9% vs non-squamous cell lung cancer 52.8%, $p=0.55$), mutational status ($p=0.83$), type of immunotherapy (Anti PD-1 50.8% vs. Anti PD-L1 57.6% vs. Other 60.9%, $p=0.53$), the combination of ICI ($p=0.12$) or the line of administration ($p=0.20$).

Multivariate analysis identified good ECOG PS and IRAEs as independent predictive factors of 3M-DCR ($p<0.001$ in both) whereas low BMI was associated with poorer 3M-DCR ($p=0.028$). These results are shown in table 3.

Table 3. Multivariate analysis of 3M-DCR and overall response rate

A. 3M-DCR	OR	95%CI	<i>p</i> value
Performance status			
0-1	1		
≥2	0.24	0.13-0.43	<0.001
Body-mass index (kg.m⁻²)			
BMI <18.5	0.43	0.20-0.91	0.028
BMI [18.5-25[	1		
BMI [25-30[	0.59	0.34-1.02	0.06
BMI ≥ 30	1.22	0.48-3.07	0.68
IRAEs			
No	1		
Yes	4.17	2.64-6.59	<0.001
B. Overall response rate			
Performance status			
0-1	1		
≥2	0.28	0.11-0.74	0.010
Body-mass index (kg.m⁻²)			
BMI <18.5	0.10	0.01-0.75	0.025

BMI [18.5-25[	1		
BMI [25-30[	0.77	0.39-1.51	0.45
BMI ≥ 30	1.11	0.43-2.88	0.82
IRAEs			
No	1		
Yes	2.39	1.29-4.42	0.005

Overall response rate (ORR)

The ORR was 17.1%: 1.4% of patients achieved complete response and 15.7% achieved partial response. Furthermore, 38.6% of the patients had stable disease while 41.9% had progressive disease. In 2.4% of patients, data were missing. In univariate analysis, there were statistically significant differences regarding performance status at the beginning of the ICI (20.2% for PS0-1 vs. 6.2% for PS $\geq$ 2, $p=0.02$) and BMI, with an ORR of only 2.3% in patients under 18.5 kg.m⁻² versus 18.8% in the group 18.5-24.9 kg.m⁻², 18.2% in the group 25-29.9 kg.m⁻² and 25.0% in patients with a BMI ≥ 30 kg.m⁻² ($p=0.013$). The ORR was significantly better in patients who had an IRAE: 22.4% in patients with toxicities vs. 12.5% in patients without toxicities, $p=0.009$.

There were no statistically significant differences regarding sex, age, ethnicity, asbestos or tobacco exposure, histology or mutational status, the type of immunotherapy, line of treatment or double immunotherapy.

In multivariate analysis, PS 0-1 and patients with IRAEs were still significantly associated with better outcomes whereas low BMI was associated with poorer ORR (Table 3).

Progression free survival

Median PFS was 3.6 months (95% CI [2.8-4.3]). In univariate analysis, there were statistically significant differences in PFS according to ECOG PS (median PFS was

4.4 and 1.7 months for PS 0-1 and PS ≥ 2 , respectively, $p<0.001$) and BMI (median PFS was 2.2 months for patients under 18.5 kg.m⁻², 4.0 months in the group 18.5-24.9 kg.m⁻², 3.5 months in the group 25-29.9 kg.m⁻² and 9.4 months in patients with a BMI over 30 kg.m⁻², $p=0.007$). PFS was better when ICI was administered early (median PFS of 6.8, 7.4, 3.6 and 2.5 months for 1st line, maintenance, 2nd and 3rd line and over, respectively, $p=0.008$) and when patient had IRAEs (median PFS 5.6 months vs. 2.3 months without IRAE, $p<0.001$).

There was no statistically significant difference of PFS according to the sex, age ethnicity, asbestos, tobacco exposure, histologic subtypes, mutational status, ICI type or ICI combination.

In Multivariate analysis, a good performance status, obesity and IRAEs were still significantly associated with a better PFS, ($p< 0.001$, $p=0.024$, $p<0.001$, respectively) and receiving ICI in third line or more was associated with poorer PFS ($p=0.02$) (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis for progression-free survival and overall survival

A. Progression-free survival	HR	95%CI	p value
Performance status			
0-1	1		
≥ 2	2.12	1.59-2.81	<0.001
Body-mass index (kg.m-2)			
BMI <18.5	1.30	0.90-1.88	0.16
BMI [18.5-25[	1		
BMI [25-30[	1.13	0.85-1.51	0.41
BMI ≥ 30	0.55	0.33-0.92	0.024
Treatment line			
1st	1		

Maintenance	1.32	0.58-3.01	0.50
2nd	1.43	0.98-2.09	0.06
3rd or more	1.64	1.08-2.49	0.02
IRAEs			
No	1		
Yes	0.44	0.35-0.56	<0.001
B. Overall Survival			
Performance status			
0-1	1		
≥2	3.3	2.39-4.51	<0.001
Body-mass index (kg.m-2)			
BMI <18.5	1.55	1.02-2.36	0.039
BMI [18.5-25[	1		
BMI [25-30[	1.15	0.80-1.65	0.44
BMI ≥ 30	0.53	0.27-1.05	0.068
Histology			
Non squamous	1		
Squamous	1.36	0.98-1.90	0.068
IRAEs			
No	1		
Yes	0.41	0.31-0.55	<0.001

The Kaplan-Meier curves for PFS are shown in Figure 1.

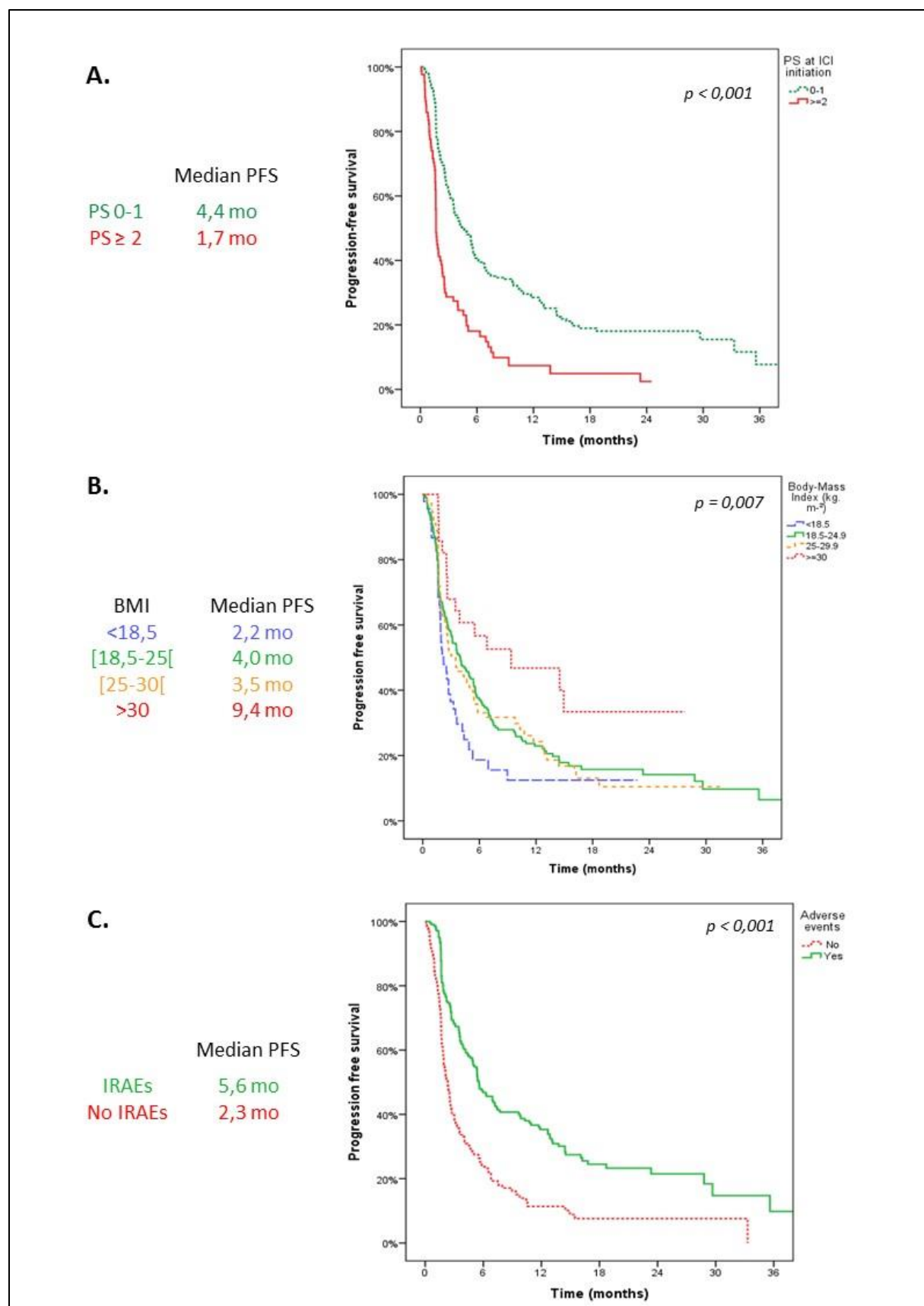


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves of progression-free survival in patients according to performance status (A.), BMI (B.) and IRAEs (C.)

Overall survival

Median OS was 13.4 months, 95%CI [10.9 – 15.9]. In univariate analysis, OS was significantly different according to PS (Median OS 16.4 months in PS 0-1 vs 3.4 in PS $\geq$ 2, $p<0.001$) and BMI (median OS were 7.3 months in patients under 18.5 kg.m⁻², 13.7 months in the group 18.5-24.9 kg.m⁻², 14.7 months in the group 25-29.9 kg.m⁻² and 22 months in patients with a BMI over 30 kg.m⁻², $p=0.008$). OS was significantly lower in patients with squamous cell lung cancer compared with nonsquamous cell lung cancer (8.6 vs. 14.1 months respectively, $p=0.041$). Median OS was better when patient had IRAEs (median OS 18 months vs 7.7 months without IRAE, $p<0.001$).

There was no statistically significant difference of overall survival according to the sex, age, ethnicity, asbestos or tobacco exposure or mutational status.

In Multivariate analysis, a good performance status and IRAEs were still associated with a better OS, ($p<0.001$ in both), whereas low BMI was associated with poorer OS ($p=0.039$). There was a trend of better OS in obese patients ($p=0.068$) (Table 4).

The Kaplan-Meier curves for OS are shown in figure 2.

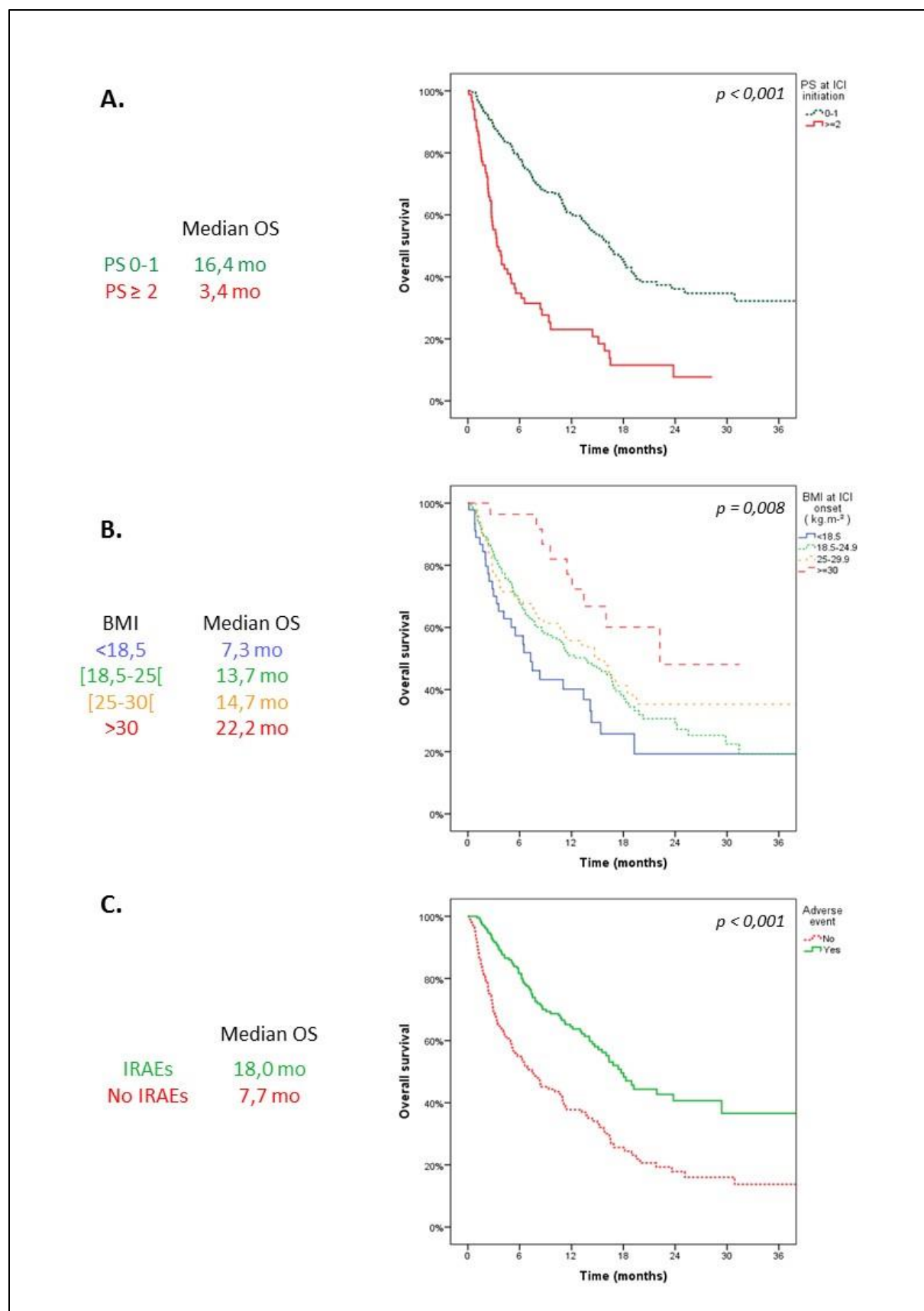


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of overall survival in patients according to performance status (A.), BMI (B.) and IRAEs (C.)

DISCUSSION

Because not every patient with NSCLC does respond to ICI, the research of predictive factors of a better response is crucial. None of the currently assessed biomarker is validated. PD-L1 status remains controversial and other biological features like tumor lymphocytic infiltration or TMB aren't accessible in routine yet. Clinical features, like PS or BMI, are easily assessable features and must therefore be explored as predictive factors of response to ICI.

The main strength of the current study is the large number of patients analyzed and their representativeness of daily clinical practice. To our knowledge, this is the widest cohort on the subject. Even if some patients from our cohort were included in therapeutic clinical trials, this is a real-life study because of the systematical inclusion of all patients who received immunotherapy in our institution. Having a proportion of patients included in therapeutic trials is now the daily practice in every oncology department. Another strength of this cohort is that the response evaluation is performed homogeneously based on RECIST 1.1 routinely by our clinical and radiological team for all patients, whether they are included in clinical trials or not.

The design aspects of the study, with its retrospective character and lack of comparison arms, is the first limit of this study. Another limit is the lack of tumoral PD-L1 assessment. Because the first patient was treated in 2013, a lot of patients from our cohort did not have systematic tumoral PD-L1 assessment. Moreover, most of our patients received nivolumab in second line or more and the PD-L1 status is not necessary in this indication. Because this data was missing in most patients, we decided not to report this feature in our study.

Response rates and survival data in our study were like those observed in published randomized studies that assessed ICI. The Checkmate 017 and 057 studies which

assessed nivolumab in second line for squamous and non-squamous NSCLC showed an ORR of 19% to 20% (17.1% in our study), a median PFS of 2.3 to 3.5 months (3.6 months in our study), a median OS of 9.2 to 12.2 months (13.4 months in our study)(6,7).

About the primary endpoint, the rate of patients who were alive and without disease progression within the 90 days following the first ICI infusion was 51.9%. In multivariate analysis, only patients with PS 0-1 and IRAEs were associated with a better 3M-DCR, whereas low BMI was associated with poorer 3M-DCR. Because ICI is better tolerated than chemotherapy, we often offer to treat patients with $PS \geq 2$. This result tells us that we maybe shouldn't. Otherwise, IRAE should be considered as "*a posteriori*" predictive factor of ICI efficiency because they are only assessable after ICI initiation. However, this *a posteriori* predictor of response needs to be considered, especially if there is a doubt about a pseudo-progression.

About secondary endpoints, poor performance status ($PS \geq 2$) was associated with significantly poorer outcomes, with decreased ORR, median PFS and OS. This data is consistent with previous studies with a median overall survival between 3.5 and 5.4 months but this population is poorly represented in clinical trials with ICI(27). We also found a strong correlation between IRAEs and ICI efficacy in term of ORR, PFS and OS. This has also already been reported(30,31).

The most unexpected result in our study was a significant association between BMI and ICI response with poorer outcomes in underweighted patients and better outcomes in obese patients in terms of 3M-DCR, ORR, PFS and OS. So far, to our knowledge, there is no previous data published in the literature on this question in patients with NSCLC. A key recent meta-analysis evaluating over 2000 patients with metastatic melanoma demonstrated statistically significant improvements in PFS and OS among

obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) compared with patients with normal BMI treated with immunotherapy with HR of 0.75 [0.56-1.0] and 0.64 [0.47-0.86] for PFS and OS, respectively. This important clinical data support the hypothesis that obesity may impact responses to immunotherapy, potentially in unexpected and favorable ways(32). An explanation to this phenomenon could be the several changes in the immunology in obese patients, with a so-called “metainflammatory state”, with increased pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6, elevated levels of glucose, insulin, leptin, fatty acids and fatty oxidation, which have all been demonstrated to directly impact T cell responses(33). This explains how immune responses are shaped by obesity and how obesity may modify both immunotherapy responses and potential toxicities(33). Another explanation could be in the microbiota. In three recent studies, three independent groups demonstrated the key role of the intestinal microbiota on response to immune checkpoint inhibitors in melanoma and epithelial tumors(34–36). Some bacteria species are associated with favorable response to anti PD-1(37) or to anti PD-L1(38). A lot of factors modulate the gut microbiome(39) and it is now well-known that gut microbiota is not the same in obese and in normo-weighted patients(40–42).

In our study, no correlation was found between age and treatment outcomes, as previously reported(43,44), or according to smoking status(28) or mutational status(29). In our cohort, the rate of mutated tumor was low. Indeed, when a targetable mutation was found, the patient received targeted therapies rather than ICI and therefore wasn't included.

The association between BMI and ICI efficiency, the impact of microbiota in lung cancer and mechanisms of resistance to ICI need to be explored in further studies. The Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients

With PD-1 ICI Resistance (PIONeer) -bio profiling study aims to better understand the mechanisms of resistance in advanced NSCLC patients progressing on PD-1 ICI (NCT03493581). Otherwise, new parameters are currently evaluated as predictive markers, like the radiomics score (45).

In conclusion, we found some clinical factors predictive of disease control, overall response or survival with ICI in patients with NSCLC. Patients with PS 0-1, obese patients or patients who experienced immune related adverse events were associated with better clinical outcomes. This information is important to help clinicians better define which patients will benefit from ICI and which patients should receive an alternative therapy instead. However, clinical features aren't enough to decide which treatment is the best for each patient. The finding of accurate predictive response markers is still an unmet need.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-386.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 67(1):7-30.
3. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *J Clin Oncol*. oct 2006;24(28):4539-44.
4. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J-C. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res*. 1 mai 2012;18(9):2443-51.
5. Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. :11.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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* [Internet]. 16 avr 2018 [cité 16 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801946>
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>. 2017 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz 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.
13. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 oct 2017;35(30):3484–515.
14. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N, et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 sept 2016;34(25):2980–7.
15. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 30 avr 2016;387(10030):1837–46.
16. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. avr 2017;6(2):196–211.
17. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018–28.
18. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2017;23(8):1920–8.
19. 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.
20. Khunger M, Hernandez AV, Pasupuleti V, Rakshit S, Pennell NA, Stevenson J, et al. Programmed Cell Death 1 (PD-1) Ligand (PD-L1) Expression in Solid Tumors As a Predictive Biomarker of Benefit From PD-1/PD-L1 Axis Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol*. 18 mai 2017;(1):1–15.
21. Takada K, Toyokawa G, Shoji F, Okamoto T, Maehara Y. The Significance of the PD-L1 Expression in Non–Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. *Clin Lung Cancer*. mars 2018;19(2):120–9.
22. McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J, et al. Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 janv 2016;2(1):46–54.
23. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124–8.

24. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, Schleifman E, Zou W, Li Y, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* [Internet]. 6 août 2018 [cité 19 août 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-018-0134-3>
25. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10 avr 2016;34(11):1223-30.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 1 janv 2009;45(2):228-47.
27. Remon J, Vilariño N, Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treat Rev*. 1 mars 2018;64:21-9.
28. Abdel-Rahman O. Smoking and EGFR status may predict outcomes of advanced NSCLC treated with PD-(L)1 inhibitors beyond first line: A meta-analysis. *Clin Respir J* [Internet]. 13 déc 2017 [cité 15 avr 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/crj.12742>
29. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non–Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2016;22(18):4585-93.
30. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. janv 2018;115:71-4.
31. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 1 mars 2018;4(3):374.
32. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, et al. The association of BMI and outcomes in metastatic melanoma: A retrospective, multicohort analysis of patients treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy. *Lancet Oncol*. mars 2018;19(3):310-22.
33. Canter RJ, Le CT, Beerthuijzen JMT, Murphy WJ. Obesity as an immune-modifying factor in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* [Internet]. 15 mai 2018 [cité 12 juill 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/JLB.5RI1017-401RR>
34. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.

35. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):97-103.
36. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 05 2018;359(6371):104-8.
37. Derosa L, Routy B, Kroemer G, Zitvogel L. The intestinal microbiota determines the clinical efficacy of immune checkpoint blockers targeting PD-1/PD-L1. *OncoImmunology*. 3 juin 2018;7(6):e1434468.
38. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 27 nov 2015;350(6264):1084-9.
39. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 9 avr 2018;33(4):570-80.
40. Turnbaugh et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest | *Nature* [Internet]. [cité 20 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature05414>
41. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep*. juin 2015;4(2):250-61.
42. Castaner O, Goday A, Park Y-M, Lee S-H, Magkos F, Shiow S-ATE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1-9.
43. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. avr 2016;45:30-7.
44. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 févr 2018;4(2):210.
45. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. août 2018 [cité 19 août 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518304133>

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

INTRODUCTION : Malgré l'intérêt grandissant pour les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) dans le cancer bronchique, le taux de réponse à ce type de traitement est faible avec un risque important de toxicités spécifiques à l'immunothérapie. Déterminer des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie est essentiel.

METHODES : Nous avons mené une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique de patients porteurs de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ayant reçu au moins un cycle d'ICI entre avril 2013 et novembre 2017. Les variables étudiées étaient les caractéristiques cliniques, les caractéristiques de la maladie, les données liées au traitement et la réponse sous traitement. Il s'agit d'une étude exploratoire dont le but principal était de déterminer les paramètres cliniques prédictifs du contrôle de la maladie sous ICI dans le CBNPC dans une population en vie réelle. Le critère de jugement principal était le taux de patients vivants et sans progression 90 jours après la première injection d'ICI (TCM-3M)

RESULTATS : Parmi les 415 patients inclus dans notre cohorte, l'âge médian était 61 ans. 65,3% étaient des hommes. Vingt et un pour cent avaient un performance status (PS) ≥ 2 , 11,1% étaient maigres, 51%, 21,9% et 6,7% étaient normo-pondéraux, en surpoids et obèses, respectivement. Le TCM-3M était de 51,9%. Le taux de réponse objective (TRO) était de 17,1%. Les médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) étaient de 3,6 et 13,4 mois, respectivement. Un PS 0-1 et la présence d'effets indésirables reliés au traitement ont été identifiés comme facteurs cliniques prédictifs de meilleurs 3M-TCM, TRO, SSP et SG. Les patients obèses avaient une meilleure SSP (SSP médiane 9,4 mois) et SG (SG médiane 22 mois) que les non obèses ($p < 0.02$), tandis que les patients avec un IMC bas avaient de moins bons 3M-TCM, TRO et SG.

CONCLUSION : Un PS ≤ 1 , une obésité et la survenue de toxicités ont été identifiés comme étant des caractéristiques cliniques prédictives de meilleure réponse et de meilleure survie pour les patients porteurs de cancer bronchique non à petites cellules traités par immunothérapie.

MOTS-CLES : Cancer bronchique, Cancer bronchique non à petites cellules, immunothérapie, inhibiteurs de checkpoints immunitaires, indice de masse corporelle, facteurs prédictifs.