



HAL
open science

Place du nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet âgé : étude rétrospective à l'institut Sainte Catherine

Noureddine Larab

► **To cite this version:**

Noureddine Larab. Place du nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet âgé : étude rétrospective à l'institut Sainte Catherine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02294115

HAL Id: dumas-02294115

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02294115v1>

Submitted on 23 Sep 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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu le 13 septembre 2019

Par M. LARAB Noureddine

Né le 30 janvier 1991

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---oOo---

TITRE :

**PLACE DU NIVOLUMAB DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES
CELLULES CHEZ LE SUJET ÂGÉ : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE À L'INSTITUT SAINTE
CATHERINE.**

---oOo---

JURY :

Président : M le Professeur Benjamin GUILLET

Membres : Mme le Docteur Christine ALESSANDRA

Mme le Docteur Clarisse AUDIGIER-VALETTE

Mme le Docteur Sophie LANCELOT

M le Docteur Philippe DEBOURDEAU

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable: Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO,
Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-
Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET,
Pharmacien titulaire

Mme Florence
LEANDRO, Pharmacien
adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM
de l'Assurance Maladie Mme Clémence TABELLE,
Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS, A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et vous en remercie sincèrement. Je vous remercie également de m'avoir ouvert les portes et permis de rentrer dans cette grande famille qu'est la radiopharmacie. Vos conseils quotidiens tant dans mon travail que dans mes projets personnels m'ont permis d'acquérir les compétences dont j'aurai besoin dans ma carrière. Je vous remercie pour cette année passée dans votre service. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre sincérité et votre bienveillance à mon égard. Pour cela, je vous adresse ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Philippe Debourdeau,

Un grand merci pour votre accompagnement durant cette thèse. Chaque réunion avec vous reste un super souvenir pour moi, le travail était présent, mais avec une superbe ambiance. Je reprendrai donc les dire de votre infirmière « efficace et pas cher, c'est Dr Debourdeau que je préfère ! », car simple et efficace a été le travail avec vous. Je vous remercie également pour vos précieux commentaires et conseils dans ce travail ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré que cela soit à l'institut ou à l'autre bout du monde en Australie dans un camping-car. Pour votre disponibilité, votre gentillesse, vos blagues incessantes, et tous ces bons moments, je vous remercie du fond du cœur et vous adresse ma profonde gratitude. A nous les Chimay et les dos ronds.

Madame le Docteur Christine Alessandra,

Un grand merci à vous pour ce semestre d'été passé à vos côtés au sein de votre établissement. Pour m'avoir donné le gout de cette discipline qu'est l'oncologie. Votre bonne humeur, votre joie de vivre et votre considération à mon égard m'ont permis de m'épanouir pleinement durant mon semestre à vos côtés et d'enrichir mes connaissances dans le domaine. Cette thèse vient donc dans la continuité de ce que vous m'avez enseigné et je vous en remercie. Je vous remercie également pour tous les bons moments passés, car ce fut un plaisir de travailler avec vous, je garde un souvenir nostalgique de ce semestre. Pour finir, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Madame le Docteur Clarisse Audigier-Valette,

Je vous remercie sincèrement pour ce semestre à vos côtés. Pour avoir pris le temps de m'enseigner vos connaissances en oncologie thoracique, ainsi que pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre humour. Je vous remercie également de m'avoir transmis cet intérêt particulier qu'est l'immunothérapie dans l'oncologie thoracique, votre expertise dans le domaine me semble donc indispensable à l'évaluation de mon travail. Je suis honoré de vous compter dans mon jury de thèse et vous exprime l'expression de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Sophie Lancelot,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre expérience m'apportera sans conteste un regard éclairé sur mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A ma famille, à mes amis, à Constance.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	11
Liste des figures	13
Liste des tableaux :	14
INTRODUCTION :	15
Partie I : généralités sur le cancer bronchiques non à petites cellules (CBNPC)	17
A. Épidémiologie	17
B. Anatomie pathologique, sous types histologiques et stades.....	18
C. Facteurs de risques	21
D. Stratégie thérapeutique	22
1. La chirurgie.....	22
2. La radiothérapie	22
3. La chimiothérapie	22
4. Les inhibiteurs des tyrosines kinases	23
5. L'immunothérapie	23
Partie II : Physiopathologie de l'immuno-oncologie	25
A. Les différents acteurs	25
1. Cellules NK	25
2. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)	26
3. Les lymphocytes T : cellules effectrices et régulatrices	26
B. Interaction Lymphocyte – CPA : activation LT cytotoxiques et mort des cellules tumorales	27
C. Cytotoxicité des lymphocytes T (LTs) et autres cellules.	28
D. Échappement de la cellule tumorale au système immunitaire	29
E. Principe de L'immunosurveillance	30
F. Les points de contrôle immunologiques : les Checkpoints inhibiteurs.....	31
1. Le récepteur CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4.....	32
2. Le récepteur PD-1 : Programmed cell Death-1	33
Partie III : Place de l'immunothérapie dans le CBNPC	36
A. Les anticorps monoclonaux anti-PD1 ou anti PDL1	36
1. Mécanisme d'action des anti PD1 ou anti-PDL1	36
2. Données Générales pharmaceutiques du nivolumab dans le CBNPC.....	37
3. Toxicité des immunothérapies	38
4. Données d'efficacité et de tolérance du nivolumab dans le CBNPC	39
5. Perspective et avenir du nivolumab dans le CBNPC	40

6. Données d'efficacité et de tolérance du nivolumab chez les sujets âgés.....	42
Partie IV : Étude rétrospective du nivolumab dans le CBNPC chez les sujets âgés à l'Institut Sainte Catherine	43
A. Matériels et méthodes.....	43
1. Données des patients	43
2. Considération éthique	44
3. Analyses statistiques.....	45
B. Résultats	46
1. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients.....	46
2. Modalités liées aux traitements	49
3. Données de toxicité	49
4. Données d'efficacité	53
5. Arrêts précoces	59
3 Facteurs biologiques	61
C. Discussion	65
1. Données de toxicités	65
2. Données d'efficacité	68
3. Arrêts précoces	73
4. Données biologiques : globules blancs, polynucléaires neutrophiles, CRP, albumine et DFG.....	76
D. Limites de notre étude	78
CONCLUSION.....	79
Références bibliographiques :	81

Liste des abréviations

ADCC = Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR = Amélioration Service Médical Rendu
ATB = Antibiotique
ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBNPC = Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBP = Cancer Broncho pulmonaire
CBPC = Cancer Bronchique à Petites Cellules
CEPS = Comité économique des Produits de Santé
CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA = cellules présentatrices d'antigènes
CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor
ESMO = European Society for Medical Oncology
HR = Hazard Ratio
IDH = Indice de Développement humain
IFN = Interferon
IL: interleukine
IMC = Indice de Masse Corporel
IPP = Inhibiteurs de Pompes à Protons
irAE = Immune Related Adverses Effects
ITK = Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LDH = Lactate Déshydrogénase
MDRD = Modification of Diet in Renal Disease
NK = Natural Killer
PD1: Programmed cell Death-1
PDL-1: Programmed cell Death-1 Ligand
RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SG = Survie Globale

SMR = Service Médical Rendu

SSP = Survie sans Progression

TCR = T Cell Receptor

TDM = Tomodensitométrie

TGF: Tumor Growth Factor β

TILs : Tumeur Infiltré par des Lymphocytes

TNF = Tumor Necrosis Factor

TNM = Tumors Nodes Metastasis

Liste des figures

Figure 1 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimé en 2017 en France métropolitaine selon le sexe	17
Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine	18
Figure 3 : 8ème Classification TNM du cancer du poumon	21
Figure 4 : Cellules NK : balance entre lyse et inhibition	25
Figure 5 : Cellules dendritiques et activation des lymphocytes T cytotoxiques après avoir ingéré des antigènes	26
Figure 6 : Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une cellule présentatrice d'antigène.....	27
Figure 7 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire.....	28
Figure 8 : Mécanismes de lyse de la cellule tumorale.....	29
Figure 9 : Statut immunitaire et susceptibilité au développement de tumeurs.....	30
Figure 10 : Règle des 3 « E » de Dunn & Schreiber	31
Figure 11 : Les points de contrôle de l'immunité permettent un équilibre de la réponse immunitaire	32
Figure 12 : Fonction immunorégulatrice de CTLA-4.....	32
Figure 13 : Voie PD-1-PD-L et régulation des fonctions lymphocytaires T.	33
Figure 14 : Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires.....	34
Figure 15 : Interaction entre PD1 et PD-L1 qui entraîne le blocage de la réponse immunitaire	34
Figure 16 : Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti- PDL1	36
Figure 17 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab	53
Figure 18 : Survie sans progression en fonction de la présence de cisplatine dans les lignes antérieures au nivolumab	55
Figure 19 : Survie sans progression en fonction de l'association au nivolumab d'une antibiothérapie, corticothérapie ou IPP	55
Figure 20 : Courbe de survie globale sous nivolumab	56
Figure 21 : Survie globale en fonction de la présence de cisplatine dans les lignes antérieures au nivolumab.....	58
Figure 22 : Survie globale en fonction de la survenue de l'association au nivolumab d'une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP	58

Figure 22 : Survie sans progression en fonction de l’OMS	74
Figure 23 : Survie globale en fonction de l’OMS	75

Liste des tableaux :

Tableau 1 : 8ème Classification TNM du cancer du poumon.....	20
Tableau 2 : Mécanisme de cytotoxicité induit par la réponse immunitaire antitumorale	28
Tableau 3 : Récapitulatif des données pharmaceutiques générales du nivolumab et du pembrolizumab dans le CBNPC	37
Tableau 4 : Résultats des survies sans progression, survie globale et toxicité de CheckMate 017 et 057	40
Tableau 5 : Résultats des survies sans progression, survie globale et toxicité de CheckMate 026	41
Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients à l’instauration du nivolumab.....	47
Tableau 7 : Caractéristiques biologiques des patients à l’instauration du nivolumab.	48
Tableau 8 : Ligne de traitement antérieure au nivolumab.....	49
Tableau 9 : Proportion des effets indésirables induits par le nivolumab aux patients	50
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients par rapport aux toxicités	52
Tableau 11 : Facteurs associés à la survie sans progression	54
Tableau 12 : Facteurs associés à la survie globale	57
Tableau 13 : description durée traitement et motif d’arrêt.....	59
Tableau 14 : Facteurs associés aux arrêts précoces.....	60
Tableau 15 : Caractéristiques biologiques des patients par rapport à la toxicité	61
Tableau 16 : Caractéristiques biologiques des patients par rapport à l’efficacité.....	63
Tableau 17 : Facteurs biologiques associées aux arrêts précoces – Analyse Univariée	64
Tableau 18 : Analyse de la fréquence des effets indésirables de notre étude comparés aux études CheckMate 017/057 chez tous les patients sous nivolumab et les patients présentant des métastases hépatiques.....	65

INTRODUCTION :

Le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) est la première cause de décès par le cancer dans le monde (1). Le cancer du poumon représente également un enjeu économique conséquent, avec une dépense remboursée globale de 1,6 Md€ en 2017, soit 20 050€ en moyenne par an et par patient (2). Cette hausse s'explique par l'arrivée de nouveaux traitements (anti-PD1 ou anticorps monoclonaux), essentiellement délivrés à des patients hospitalisés et dont ces médicaments sont facturés en sus du séjour (2). Le poids de ce seul poste « liste en sus » a été multiplié par près de 2,5 entre 2016 et 2017 (2). L'introduction de l'immunothérapie dans la prise en charge du CBNPC a changé les pratiques. Le principe de l'immunothérapie repose sur l'inhibition des points de contrôle immunitaire faisant intervenir plusieurs protéines, dont PD1 (Programmed Death 1) et PDL1 (Programmed Death Ligand). Ces inhibiteurs de points de contrôle permettent de restituer l'immunité antitumorale aux Lymphocytes T (3). Depuis leur arrivée sur le marché plusieurs molécules sont commercialisées, notamment l'OPDIVO® (nivolumab), le KEYTRUDA® (pembrolizumab) et depuis peu le TECENTRIQ® (atezolizumab) dans le traitement du CBNPC métastatique ou localement avancé (4)(5). Cependant le nivolumab a été le premier à montrer son efficacité dans le traitement des CBNPC en deuxième ligne par rapport au docétaxel. Deux études pivots ont permis de montrer la supériorité du nivolumab dans le CBNPC épidermoïde (CheckMate 017) et non épidermoïde (CheckMate 057). Dans l'étude CheckMate 017, l'âge médian de patients inclus est de 62 ans pour le nivolumab avec seulement 8% des patients âgés de plus de 75 ans dans le bras nivolumab (6) (7). De même pour l'étude CheckMate 057, l'âge médian est de 61 ans avec 7% de patients âgés de plus de 75 ans dans le bras nivolumab. Il est à noter, de plus, que dans ces deux études, comme dans la majorité des études cliniques de phase III, seuls les patients ayant un indice de performance 0-1 ont été inclus dans l'étude (6)(7). Il est donc difficile d'évaluer la toxicité et l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement des CBNPC chez les sujets âgés. En effet, le nombre de patients inclus dans les études ayant permis la mise sur le marché du nivolumab est peu important (n = 272 dans CheckMate 017, n = 582 dans CheckMate 057) (6)(7). Néanmoins les patients âgés sont également plus souvent porteurs de comorbidités qui lors du traitement du cancer exposent à une toxicité accrue et à une réduction des doses chez la moitié des patients (8). De plus chez le sujet âgé, les prises médicamenteuses sont plus nombreuses exposant potentiellement à des interactions avec l'immunothérapie (9). Enfin l'efficacité de l'immunothérapie a été discutée récemment chez les personnes âgées en raison d'une immunosénescence (10).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la toxicité et l'efficacité du nivolumab, ainsi que déterminer les facteurs cliniques, pharmacologiques et biologiques d'efficacité et de toxicité du nivolumab chez les sujets âgés atteints de CBNPC. Comme l'immunothérapie est souvent prescrite du fait de sa supposée bonne tolérance chez les personnes âgées, l'objectif secondaire est de mettre en évidence les facteurs prédictifs des arrêts précoces de l'immunothérapie au sein de cette population, ceci afin d'éviter les prescriptions inutiles à la fois iatrogènes et sources de dépenses de santé inutiles.

Partie I : Généralités sur le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

A. Épidémiologie

En France, le cancer du poumon occupe la deuxième place des cancers les plus fréquents chez l'homme, et la troisième place chez la femme avec respectivement 31231 et 15132 nouveaux cas par an en 2018 (10).

De plus, le cancer du poumon est le premier responsable de mort par cancer chez l'homme et le deuxième chez la femme avec environ 31 000 décès par an dont 67% d'hommes (11) . Le cancer du poumon touche principalement les hommes notamment en termes d'incidence et de mortalité (12) .

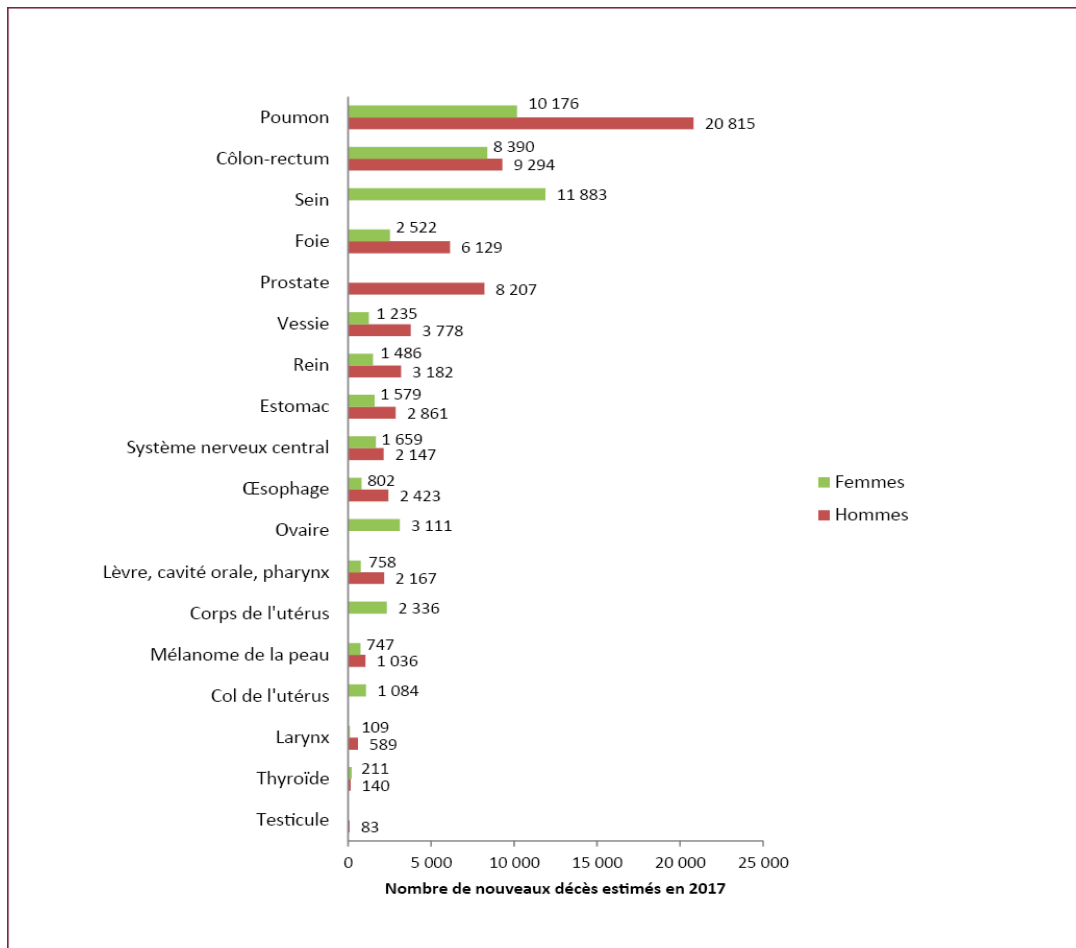


Figure 1 : Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe (13)

Cependant l'incidence et la mortalité chez la femme sont en augmentation. En effet, entre 2005 et 2012 le taux d'incidence a augmenté de 5.4% chez la femme, et le taux de mortalité de 4,6%.

Tandis que pour l'homme, aussi bien le taux d'incidence que celui de mortalité sont en baisse entre 2005 et 2012, respectivement de 0.3% et 2.2% (14)

Enfin dans le monde en 2012, il y a eu 1,82 million de nouveaux cas de cancers du poumon et 1,59 million décès dus à cette maladie (contre respectivement 1,35 et 1,18 million en 2002) avec une répartition géographique plus importante au niveau des pays industrialisés avec un Indice de Développement Humain (IDH) fort par rapport au pays avec un IDH faible avec notamment 42.2% contre 7.9% pour les hommes et 21.8% contre 3.1% pour les femmes (15). Le cancer du poumon représente environ 20% de l'ensemble des décès par cancer dans le monde.

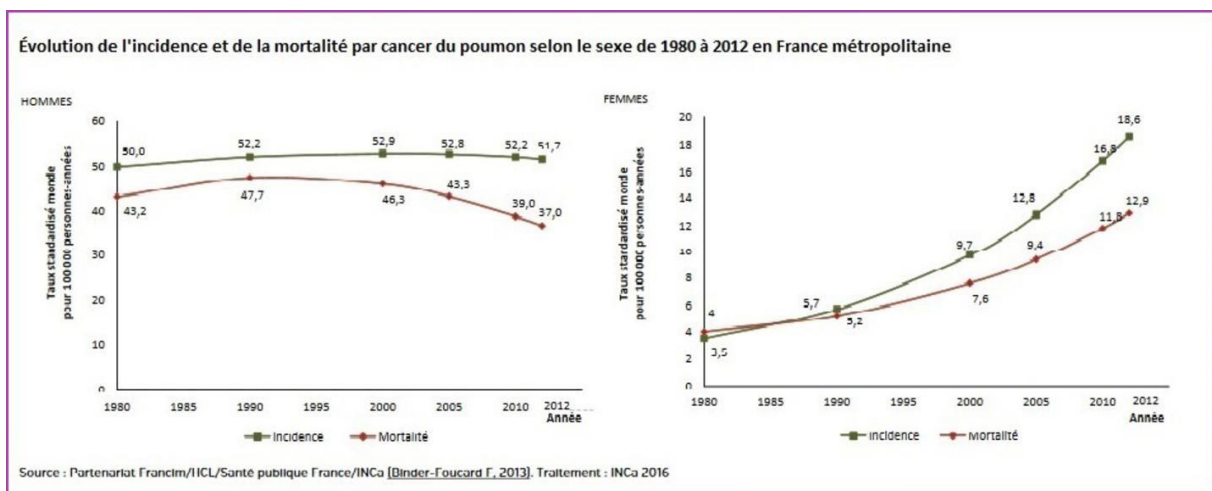


Figure 2 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine (14)

B. Anatomie pathologique, sous types histologiques et stades

Les Cancers broncho-pulmonaires sont classés en deux grands types : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Les CBPC représentent 10 à 15% des cancers bronchiques, et se développent à partir des cellules neuroendocrines (16).

Les CBNPC représentent la forme de cancer bronchique la plus fréquente avec environ 80 à 85% de l'ensemble des cancers bronchiques. Ils sont appelés ainsi de par la taille des cellules observées au microscope optique. Dans les CBNPC il existe trois sous types histologiques (17) :

- Les adénocarcinomes (45% des CBNPC) qui se développent préférentiellement en périphérie du poumon et prennent naissance au niveau de l'épithélium glandulaire.
- Les carcinomes épidermoïde (30 à 35%) qui se développent dans les grosses bronches, au niveau central du poumon et prennent naissance au niveau de l'épithélium malpighien
- Les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (5 à 10%)

Au sein de la population, la distribution des différentes formes histologiques diffère selon le sexe et l'exposition des patients au tabac. En effet, chez l'homme la proportion de carcinomes épidermoïdes est plus importante par rapport à la femme (44% versus 25%). De plus le carcinome épidermoïde est le sous-type histologique retrouvé le plus fréquemment chez les fumeurs. Cependant pour les adénocarcinomes la proportion est plus importante chez la femme (42% versus 28%) (18).

La recherche du type histologique du cancer est très importante, car il permet de poser le diagnostic, ainsi que le sous-type histologique, qui conditionne la stratégie thérapeutique.

Chaque tumeur est classée selon le stade TNM. Il s'agit d'une classification internationale qui permet de rendre compte du stade du cancer. Il est déterminé en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur (T pour Tumor), du nombre de ganglions lymphatiques régionaux atteint (N pour Nodes) et enfin de la présence ou non de métastases (M pour Metastasis) (19). La classification TNM est mise à jour périodiquement par l'Union for International Cancer Control (UICC), la 8ème version est disponible depuis janvier 2017 (20). Cette classification permet de différencier le stade I et II pour les formes localisées, le stade III pour les formes localement avancées et enfin les stades IV pour les formes métastatiques.

Tableau 1 : 8ème Classification TNM du cancer du poumon (17)

Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires, mais non visibles aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T2	Tumeur de plus de 3 cm , mais moins de 5 cm, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : -envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène - existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -nodules tumoraux dans le même lobe
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Existence de métastases

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 3 : 8ème Classification TNM du cancer du poumon (17)

C. Facteurs de risques

Le principal facteur de risque mis en évidence est le tabac. en effet, le tabac est considéré depuis les années 1960 comme substance cancérigène (21). Une personne qui fume de manière continue a 20 à 50 fois plus de risque de développer un CBP que les non-fumeurs. L'arrêt du tabac diminue le risque de survenue de CBP, mais il y a toujours un risque de développer un cancer même après l'arrêt du tabac au cours de la vie. Enfin selon une étude, le risque de développer un CBP pour un sujet non-fumeur marié à un fumeur est de 20 à 30% notamment dû au tabagisme passif (22).

Ensuite, une composante génétique pourrait être associée à l'apparition de CBP, en effet il a été montré dans plusieurs études que la présence d'antécédents familiaux de CBP serait un facteur de risque de survenue de CBP (23).

Ensuite nous retrouvons les habitudes alimentaires avec une corrélation entre la consommation de viande rouge et de frites qui pourrait augmenter le risque de CBP lié à la quantité de nitrosamines (24). La consommation excessive d'alcool est un autre facteur de risque, d'autant qu'elle est souvent associée au tabac (25).

D. Stratégie thérapeutique

1. La chirurgie

Il s'agit du traitement de référence des CBP stade I et II. En effet, la chirurgie est le traitement le plus efficace lorsqu'elle est possible. En effet la tumeur doit être carcinologiquement résécable et l'état général cardio-respiratoire du patient doit permettre une intervention (26). Le type de chirurgie choisi dépend de l'emplacement de la tumeur dans le poumon. Une résection consiste à retirer la tumeur au sein du poumon avec une marge de tissu sain autour de la tumeur : pneumonectomie en cas d'exérèse d'un poumon, lobectomie lorsque le chirurgien retire un lobe pulmonaire ou tumorectomie lorsque le geste est limité à la tumeur. La chirurgie peut être suivie d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie adjuvante pour prévenir le risque de rechute locale ou à distance lorsque l'exérèse est incomplète. L'intervention chirurgicale, comme toute option thérapeutique, est décidée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) avec le chirurgien thoracique (27) (28).

2. La radiothérapie

La radiothérapie est indiquée pour les CBNPC stade I et II non opérables, ou lorsque la chirurgie n'est pas possible du fait de l'état général (29). Elle peut être utilisée en situation adjuvante post-chirurgie pour les stades IIIA. Habituellement la radiothérapie est associée à la chimiothérapie : radio-chimio concomitante dans les CBNPC stade IIIA et IIIB si l'état général du patient le permet. Pour les patients trop fragiles la radio-chimio séquentielle est privilégiée (27) (28).

3. La chimiothérapie

La chimiothérapie peut être utilisée dans différents stades : en première ligne pour les formes métastatiques stade IV, en situation adjuvante post-chirurgie pour les stades II et III et en association à la radiothérapie. Dans les formes métastatiques, elle repose sur une combinaison de deux agents antimitotiques associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) avec une autre molécule : pemetrexed (antifolate), gemcitabine (antimétabolite), paclitaxel (taxane), vinorelbine (poison du fuseau) avec ou sans bévacicumab (anticorps anti-VEGF). Le choix de l'association dépend du sous-type histologique du CBNPC, de l'état général des patients et des éventuelles contre-indications. La durée de traitement est de 4 à 6 cures avec une évaluation

clinique et une imagerie après de la 2^{ème} ou 3^{ème} cure. Chez les patients plus fragiles, la monothérapie sans sel de platine est utilisée. En cas de progression de la maladie, une chimiothérapie de deuxième ligne peut être proposée ou l'immunothérapie. La chimiothérapie était auparavant la référence des formes métastatiques, mais a été supplantée par les inhibiteurs de tyrosine kinases et plus récemment par l'immunothérapie. La chimiothérapie reste cependant le traitement de référence des CPC (27) (28) (30).

4. Les inhibiteurs des tyrosines kinases

Lors du diagnostic de CBNPC stade IV, la recherche de mutations activatrices de l'EGFR et de réarrangement du gène ALK est systématiquement réalisée. En cas de mutations ou réarrangements, une première ligne d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est prescrite. Les ITK sont des traitements oraux qui ont amélioré la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie. Pour les mutations EGFR, les ITK disponibles sont : erlotinib, géfitinib, afatinib et osimertinib, et pour les réarrangements ALK : crizotinib, céritinib et alectinib. Les ITK sont indiqués dans les adénocarcinomes métastatiques ou localement avancés en fonction des mutations (27) (28) (31)

5. L'immunothérapie

L'immunothérapie est plus récente. Elle offre un rapport bénéfices risques supérieurs aux autres options thérapeutiques. Elle est indiquée en monothérapie dans les CBNPC localement avancés ou métastatique (32). Quatre molécules sont aujourd'hui disponibles dans le traitement du CBNPC : nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab et durvalumab. Le nivolumab et le pembrolizumab sont tous deux des anticorps monoclonaux humanisés de type IgG4 dirigés contre la même cible thérapeutique : PD-1 à la surface des LT. Ils sont prescrits en deuxième ligne, mais contrairement au nivolumab, pour être prescrit le pembrolizumab nécessite la recherche et l'expression de PDL-1 dans la tumeur, soit un taux supérieur ou égal à 1% (33) (34) . En cas de mutations EGFR ou réarrangement ALK, les patients doivent avoir été préalablement traités par des ITK avant de recevoir le pembrolizumab en deuxième ligne.

Depuis janvier 2017, le pembrolizumab possède une AMM dans le traitement des CBNPC stade IV en première ligne avec un taux de PDL-1 supérieur ou égal à 50% sans mutation EGFR et réarrangement ALK. De même depuis septembre 2018, le pembrolizumab possède une AMM dans le traitement des CBNPC non épidermoïdes en première ligne en association avec une chimiothérapie de type : pemetrexed et sel de platine (34) (35).

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre PDL-1 exprimé à la surface des cellules tumorales. Il possède une AMM depuis septembre 2017, indiqué en monothérapie dans le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques en deuxième ligne. Dans le cas où la tumeur exprime des mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK, les patients doivent avoir reçu une thérapie ciblée avant l'instauration de l'atezolizumab (36) (37).

Enfin, le durvalumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre PDL-1 exprimé à la surface des cellules tumorales. Depuis septembre 2018, il possède une AMM dans le traitement des CBNPC localement avancés, non opérables, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 et dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie à base de platine. C'est le premier inhibiteur du checkpoint immunitaire à être indiqué dans ce stade du CBNPC (38).

Enfin on retrouve l'ipilimumab qui est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre CTLA-4. Il ne possède pas d'AMM dans le CBNPC, cependant il fait l'objet d'essais de phase III dans le traitement des CBNPC en première ligne en association au nivolumab dans l'étude CheckMate 227 (39).

Partie II : Physiopathologie de l'immuno-oncologie

A. Les différents acteurs

1. Cellules NK

Les principaux acteurs de l'immunité innée intervenant dans le processus d'immunité antitumorale sont les lymphocytes Natural Killer (NK) qui expriment différentes protéines à leur surface CD3- CD16+ CD56+. Ces cellules représentent la première défense rencontrée par les cellules tumorales. Ces cellules sont dotées d'une capacité cytotoxique qui se fait par deux mécanismes : soit par lyse par ADCC (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity) via le fragment Fc des immunoglobulines (CD16), soit par contact direct entre la cellule NK et la cellule tumorale via des récepteurs membranaires. Il existe deux types de récepteurs membranaires sur les cellules NK, un activateur qui entraîne la lyse de la cellule tumorale et un inhibiteur qui inhibe cette lyse. Ces récepteurs se lient aux cellules tumorales via des molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe I. Les récepteurs inhibiteurs sont issus de deux familles distinctes : familles des immunoglobulines et familles des lectines avec CD94-NKGA (40). De plus, lorsqu'elles sont activées les cellules NK sécrètent des cytokines : $IFN\gamma$, $TNF\beta$, $TNF\alpha$ ET GM-CSF.

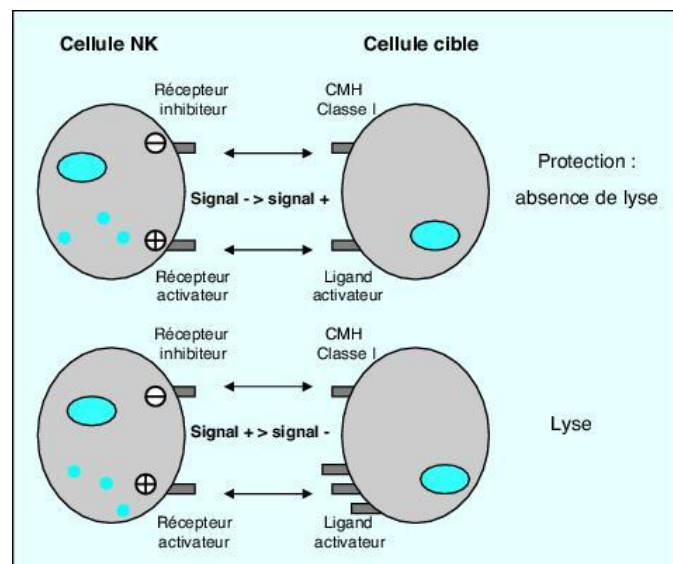


Figure 4 : Cellules NK : balance entre lyse et inhibition (41)

2. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Parmi les CPA se trouvent les macrophages, les lymphocytes B, les cellules dendritiques. Ces dernières sont les CPA les plus efficaces et performantes. Ces cellules jouent un rôle très important dans la réponse immunitaire antitumorale notamment par leur capacité d'endocytose et de phagocytose où il y aura internalisation de lysats, de fragments ou de corps apoptotique de cellules cancéreuses. Dès lors que cette interaction a lieu, la cellule dendritique entre dans un processus de maturation et va migrer jusque dans les aires T du ganglion lymphatique le plus proche où se produit l'activation des lymphocytes T. De plus, les cellules dendritiques ont la capacité de pouvoir présenter à la fois des molécules du CMH I permettant l'activation de T CD8 et CMH II permettant l'activation de T CD4 (42). Enfin, l'interaction entre CD40 du lymphocyte T et CD40 présent sur les CPA en plus d'un environnement cytokinique favorable tel que $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ potentialise la maturation des CPA (43).

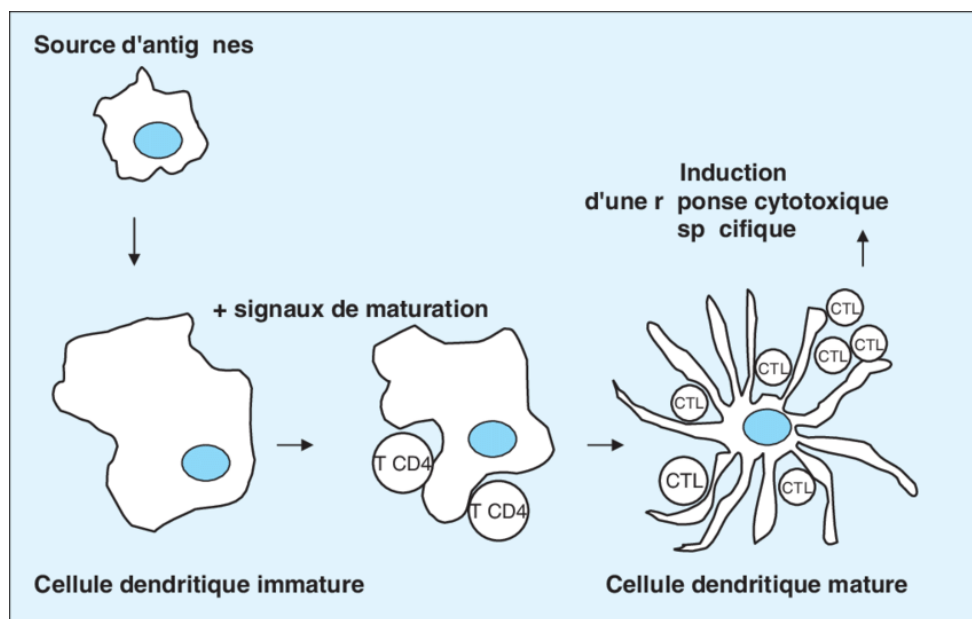


Figure 5 : Cellules dendritiques et activation des lymphocytes T cytotoxiques après avoir ingéré des antigènes (43).

3. Les lymphocytes T : cellules effectrices et régulatrices

Les lymphocytes T jouent le rôle d'effecteur du système immunitaire et aussi de régulateur de la production d'anticorps. Ils possèdent la capacité de détruire les cellules cibles via leur fonction cytotoxique. L'interaction avec la cible se fait via son récepteur TCR (T Cell Receptor). Il existe plusieurs types de lymphocytes T :

- Lymphocytes T auxiliaires

Appelé aussi les LT helper, il s'agit des CD4 qui se lient au CMH de classe II et produisent notamment de l'interleukine-2, qui est une cytokine pro-inflammatoire et un facteur de croissance lymphocytaire. Elle joue un rôle majeur dans la prolifération des LT à la fois CD4+ et CD8+

- Lymphocytes T cytotoxiques :

Il s'agit des LT CD8 qui se lient à la molécule du CMH de classe I et ont un pouvoir cytotoxique sur les cellules tumorales.

- Les lymphocytes T régulateurs

Ils contrôlent la prolifération clonale des LT effecteurs et sont activés par des cellules dendritiques dans l'objectif de réguler la réponse des LT. Ils appartiennent à la famille des CD4.

B. Interaction Lymphocyte – CPA : activation LT cytotoxiques et mort des cellules tumorales

Dans un premier temps a lieu l'activation du LT par la CPA grâce à l'interaction entre le couple CMH-peptide présent sur la CPA avec le TCR du LT. Puis dans un second temps un signal d'activation va permettre la différenciation en LT effecteurs cytotoxiques. Ce signal découle de l'interaction entre la molécule CD28 sur le LT avec la molécule B7 sur la CPA (signal de costimulation).

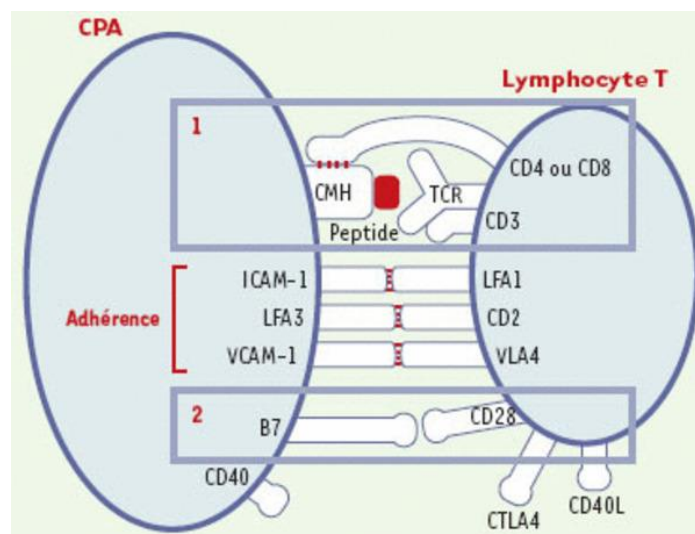


Figure 6 : Reconnaissance spécifique et activation du lymphocyte T par une cellule présentatrice d'antigène (42)

L'activation du lymphocyte T va ensuite permettre l'activation d'un clone de lymphocyte T qui sera dirigé contre le même antigène. Cette activation entraîne la sécrétion d'interleukine notamment l'IL-2 qui va permettre la croissance des LT, cellules NK et Lymphocytes B. Dans un contexte de lyse tumorale, la CPA sécrète de l'IL-12 aboutissant à une réponse de type Th1 par les LT activés et donc à une production d'IFN γ , TNF α et IL2 qui va aboutir à l'activation des fonctions cytotoxiques des LT.

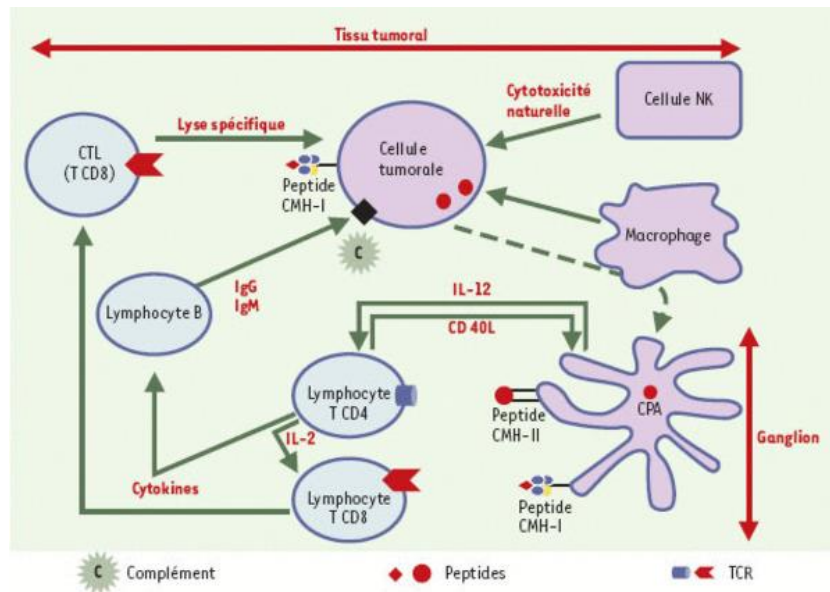


Figure 7 : Contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire (42)

C. Cytotoxicité des lymphocytes T (LTs) et autres cellules.

Tableau 2 : Mécanisme de cytotoxicité induit par la réponse immunitaire antitumorale (42)

Mécanisme	Cellules concernées	Protéines mises en jeu
Lyse par libération de molécule cytotoxique	LT CD4, CD8, NK	Porfirine + granzymes = protéases qui activent les mécanismes de mort cellulaire Mécanisme calcium dépendant
Apoptose	LT CD4, CD8, NK	Contact protéine FAS-L ou TNF du LT avec cellule cancéreuse via FAS ou TNF-R → cascades avec activation des caspases dans la cellule tumorale et entraîne la mort par apoptose de la cellule

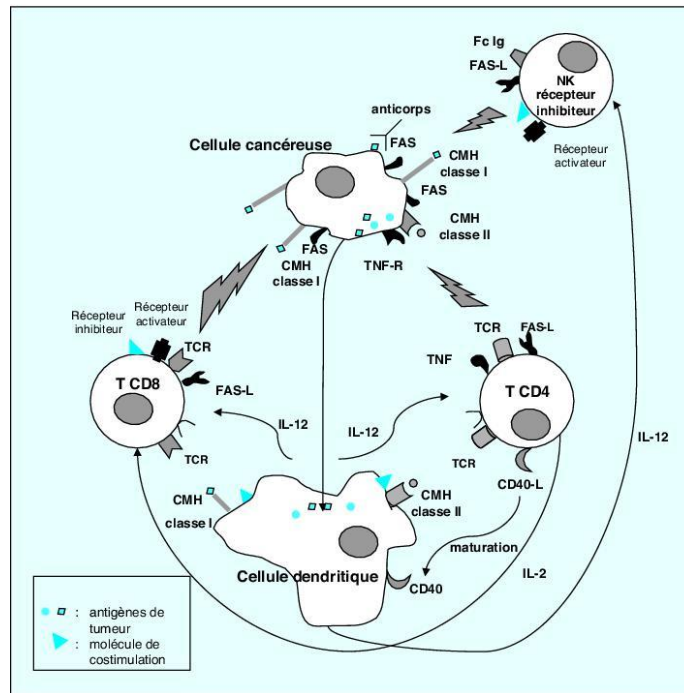


Figure 8 : Mécanismes de lyse de la cellule tumorale (42)

D. Échappement de la cellule tumorale au système immunitaire

Au cours de son développement, la cellule tumorale va échapper au système immunitaire via plusieurs mécanismes ce qui aura pour conséquence la formation d'une tumeur. Les différents mécanismes mis en jeu sont complexes et permettent à la cellule tumorale de passer à travers la surveillance immunitaire. D'une part, la cellule tumorale n'exprime que très peu d'antigènes couplés au CMH à sa surface, ce qui a pour conséquence une faible probabilité d'interaction avec le TCR des LT. D'autre part, au sein d'une tumeur solide, très peu de molécules B7 de CPA expriment la protéine nécessaire à la maturation des LT (44). Il existe de plus au sein d'une tumeur, des lymphocytes appelés TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes). Parmi ces TILs il existe des LT régulateurs qui atténuent l'activité cytotoxique des LT CD8 (45).

Ensuite, la cellule tumorale ainsi que l'environnement tumoral produisent des cytokines inhibitrices telles que le TGF β (Tumor Greath Factor β) ou l'IL-10 qui contrent l'action cytotoxique des LT. Enfin ces cytokines sécrétées par la cellule tumorale ont des propriétés immunosuppressives qui entraîneront à terme l'anergie et l'apoptose des LT et des CPA dans l'environnement tumoral. De plus, les cellules tumorale ne seront plus sensibles aux voies de la lyse tumorale par apoptose induite par les récepteurs FAS/FAS-L ou TNF/TNF-R (46) (47).

E. Principe de L'immunosurveillance

Dans les années 2000, le concept d'immunosurveillance est mis en évidence par le professeur Schreiber, qui montre que dans une population de souris immunodéprimées, le risque de développer des cancers est plus important que chez des souris immunocompétentes (48).

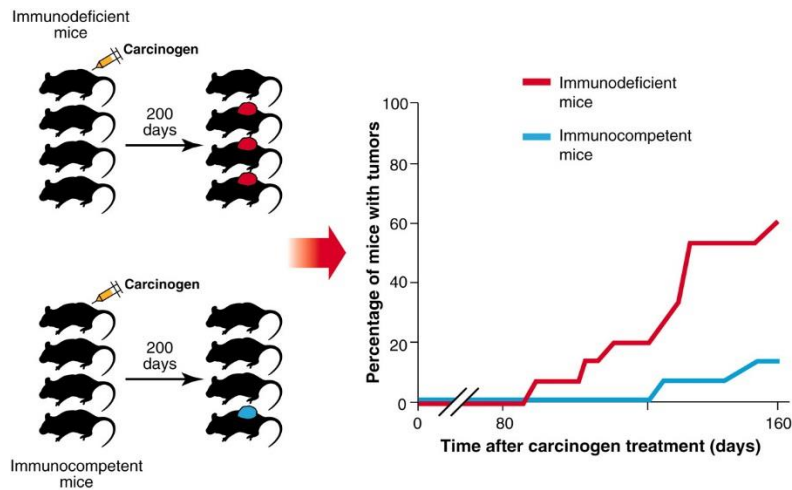


Figure 9 : Statut immunitaire et susceptibilité au développement de tumeurs (48)

Après le concept de l'immunosurveillance, vient celui de l'immuno-editing qui met en évidence l'échappement de la cellule cancéreuse après la phase d'immunosurveillance. Ce concept obéit à la loi des 3 E, qui décrit ce phénomène :

- **Élimination** : phase durant laquelle le système immunitaire prend en charge la cellule cancéreuse et exerce son activité cytotoxique.
- **Équilibre** : phase de latence qui peut durer plusieurs années, c'est durant cette phase que la prolifération des cellules tumorales est contrôlée par les LT CD4 et LT CD8 et qu'il y a formation de clones de LT qui permettent de maintenir la tumeur sous contrôle.
- **Échappement** : c'est la dernière phase. La tumeur échappe au système immunitaire par différents mécanismes et continue sa prolifération, aboutissant à une tumeur visible cliniquement (49).

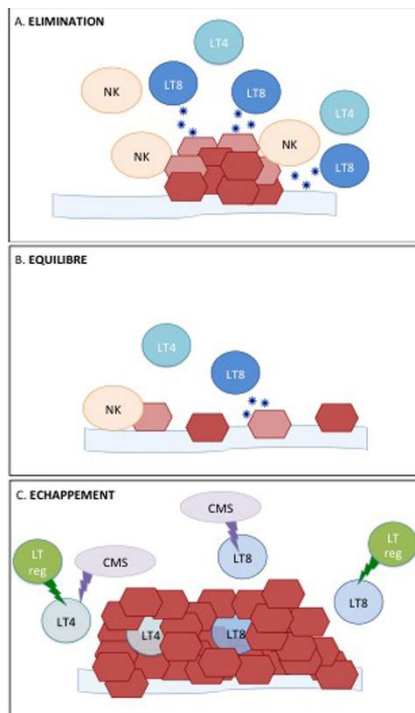


Figure 10 : Règle des 3 « E » de Dunn & Schreiber (50)

F. Les points de contrôle immunologique : les Checkpoints inhibiteurs

Les LT et les cellules NK possèdent deux types de récepteurs qui peuvent être activateurs et inhibiteurs. Les CPA possèdent également des récepteurs qui permettent de moduler la réponse immunitaire en cas d'activation appelés points de contrôles immunitaires (figure 11). Ces points de contrôle jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie lymphocytaire et permettent un équilibre entre l'activation et l'inhibition de la réponse immunitaire. L'interaction d'un point de contrôle des CPA avec le récepteur inhibiteur présent sur les LT inhibe l'activation des LT. Actuellement, les deux points de contrôles qui suscitent beaucoup de recherches sont les récepteurs **CTLA-4** et **PD-1** qui lorsqu'ils sont stimulés bloquent l'activation des LT.

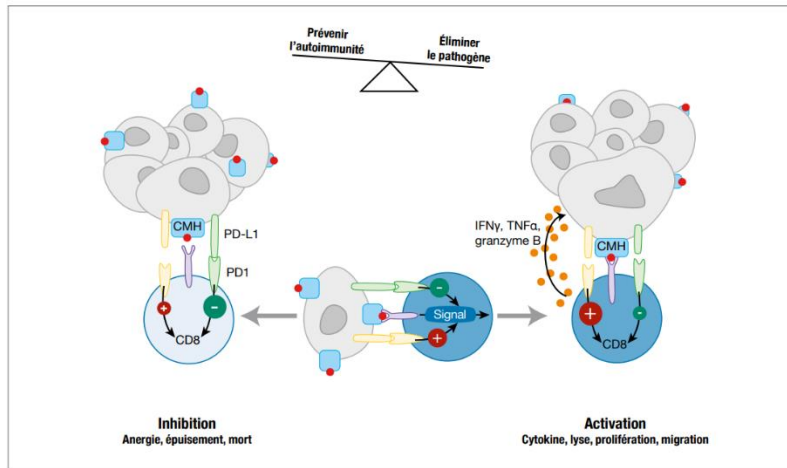


Figure 11 : Les points de contrôle de l'immunité permettent un équilibre de la réponse immunitaire (51)

1. Le récepteur CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen-4.

Le récepteur CTLA-4 s'exprime à la surface des LT après interaction avec la CPA via le CMH. Puis, le CTLA-4 interagit avec le CD-28 présent sur la CPA entraînant l'inactivation du LT et de sa fonction cytotoxique (51).

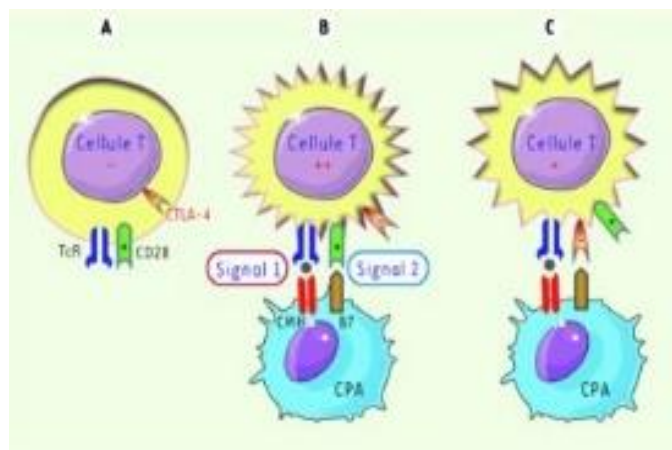


Figure 12 : Fonction immunorégulatrices de CTLA-4. (À = lymphocytes au repos, CTLA-4 intracytoplasmique. Apparition à la surface cellulaire des LT après leur activation (B). L'activation T résulte de la fixation de l'antigène présenté par le CMH au TcR et de l'intervention de molécules de costimulation (CD28 liée aux ligands B7). CTLA-4 partage les mêmes ligands que CD28, et lorsqu'il s'y fixe, entraîne une inhibition de l'état d'activation T (C)) (51)

2. Le récepteur PD-1 : Programmed cell Death-1

Le récepteur PD-1 peut être exprimé à la surface des LT. Son expression est favorisée par l'interaction entre le TCR et l'antigène présenté à la surface de la CPA, ou par un environnement cytokinique pro inflammatoire (TNF). Le récepteur PD-1 peut interagir avec deux ligands : PDL-1 et PDL-2 situés sur la CPA. L'interaction entre le ligand et le PD1 entraîne l'inactivation de la prolifération des LT cytotoxiques et une diminution de leur survie, par une cascade de phosphorylation intracellulaire (52).

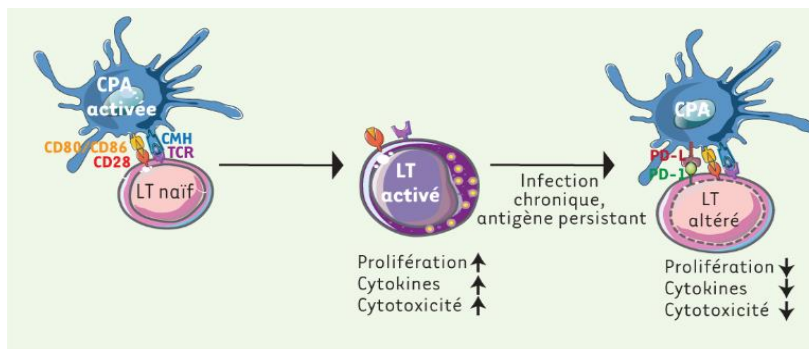


Figure 13 : Voie PD-1-PD-L et régulation des fonctions lymphocytaires T. (les CPA portant l'antigène ont une expression accrue de CD80 et de CD86, et stimulent la prolifération, la production de cytokines et de l'activité cytotoxique des LT) (52).

En résumé, le système immunitaire joue un rôle important dans la surveillance antitumorale au moyen d'un système très complexe et finement régulé. Les CPA, les lymphocytes T CD4+ CD8+, les cellules NK, sont les principaux acteurs. Cependant, les cellules tumorales sont capables de détourner les mécanismes de régulation immunitaire, notamment en stimulant des checkpoints inhibiteurs entraînant une inactivation des LT. En effet, les cellules tumorales peuvent exprimer à leur surface des ligands de récepteurs inhibiteurs (PDL1 ou 2 pour le récepteur PD1 ou CD80 pour le récepteur CTLA-4) (figure 14 et 15). L'expression des ligands par la cellule tumorale peut résulter soit d'une mutation, il s'agit alors d'une **résistance primaire**, soit d'une réponse de la cellule tumorale à une attaque du système immunitaire par des cytokines pro-inflammatoires (IFN γ par exemple), il s'agit d'une **résistance secondaire** (53).

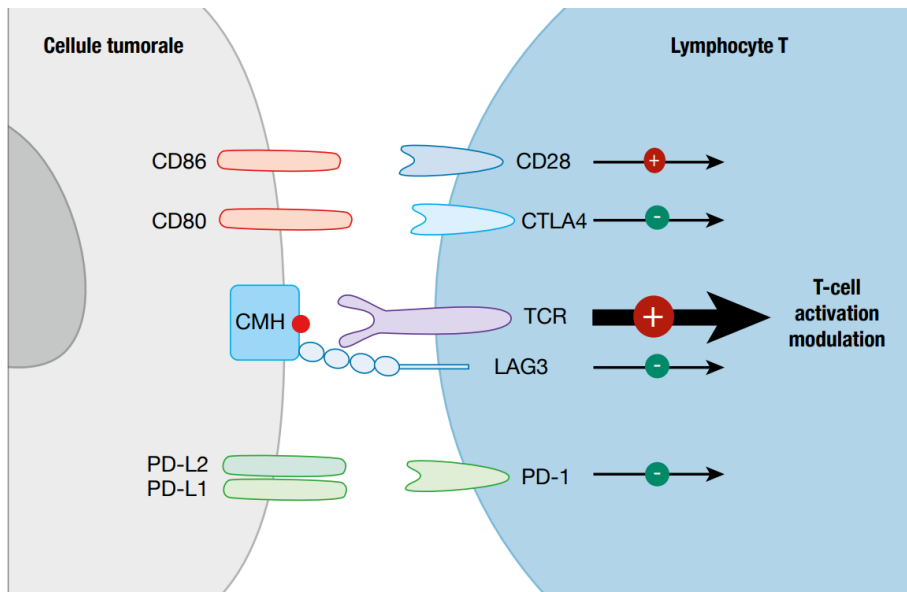


Figure 14 : Représentation schématique des principaux checkpoints immunitaires. (Les checkpoints tels que PD1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 ou CTLA 4 modulent l'activation du lymphocyte T) (53)

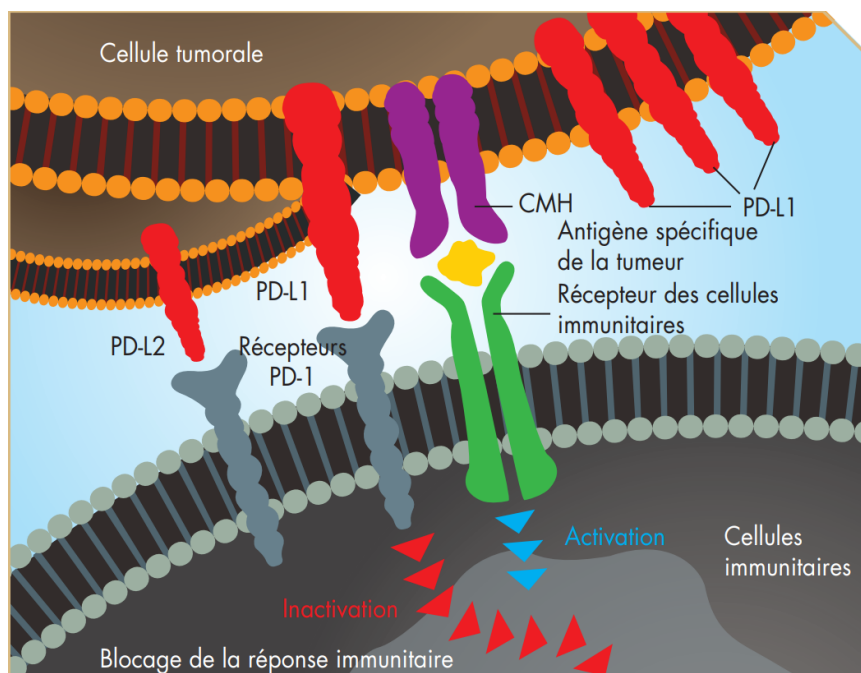


Figure 15 : Interaction entre PD1 et PD-L1 qui entraîne le blocage de la réponse immunitaire (54)

De nombreuses recherches ont permis de mettre en évidence l'intérêt de bloquer l'interaction entre les ligands (PDL1-2, CD80) présents à la surface des cellules tumorales et les checkpoints inhibiteurs exprimés à la surface des LTs.

En 2018, le prix Nobel de médecine a été attribué à James Allison et Tasuku Honjo pour la découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative. Il s'agit de l'immunothérapie, c'est-à-dire l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés soit contre les récepteurs à la surface des LT : PD-1 ou CTLA-4, soit contre les ligands situés à la surface des cellules tumorales : PDL-1 ou PDL-2. Ces anticorps monoclonaux ont pour but d'empêcher l'inactivation des LT, et de restaurer la réponse immunitaire antitumorale des LT (53).

Partie III : Place de l'immunothérapie dans le CBNPC

Le principe général de l'immunothérapie repose sur l'objectif de restaurer l'immunité antitumorale de patients atteints de cancer en empêchant la cellule tumorale d'inhiber cette réponse immunitaire. Pour cela, ont été développés des inhibiteurs des points de contrôle appelés aussi inhibiteurs de checkpoints immunologiques. Ils ciblent les voies de signalisation par lesquelles les cellules tumorales passent pour échapper au système immunitaire.

Ces inhibiteurs de checkpoints immunologiques sont des anticorps monoclonaux synthétiques qui vont bloquer l'interaction entre la cellule tumorale et le système immunitaire (LT) afin de restaurer l'immunité antitumorale. C'est de ce mécanisme d'action que découle la notion d'anti PD-1 ou anti PD-L1.

Dans ce travail nous nous intéressons particulièrement au CBNPC et plus particulièrement au nivolumab, utilisé dans cette indication. C'est donc pour cette raison que le seul anti CTLA-4, l'ipilimumab, indiqué dans le traitement du mélanome ne sera pas détaillé.

A. Les anticorps monoclonaux anti-PD1 ou anti PDL1

1. Mécanisme d'action des anti PD1 ou anti-PDL1

Le mode d'action de ces anticorps se décrit de la manière suivante : bloquer le récepteur PD1 à la surface des LT (anti-PD1) ou, le ligand PD-1L à la surface des cellules tumorales (anti PD-L1) qui va permettre de bloquer l'interaction. Cette absence d'interaction empêche l'inactivation des LT et permet de restaurer l'immunité antitumorale des LT.

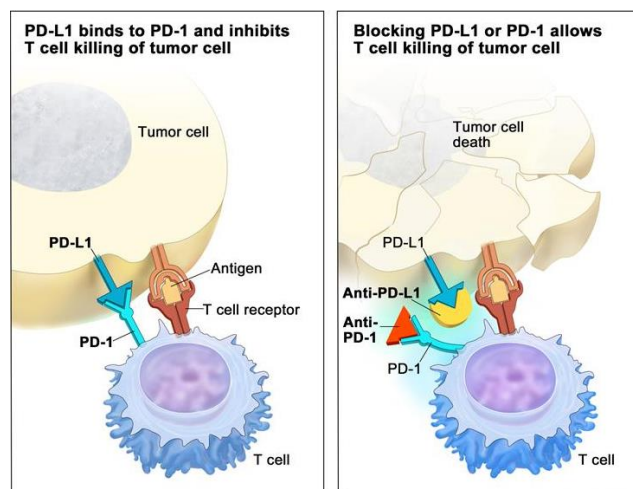


Figure 16 : Mécanisme d'action des anti-PD1 et anti- PDL1 (55)

2. Données Générales pharmaceutiques du nivolumab dans le CBNPC

Les indications et caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Récapitulatif des données pharmaceutiques générales du nivolumab dans le CBNPC (56) (33) (57).

	nivolumab
AMM	Janvier 2015 : ATU Nominative pour les CBNPC épidermoïdes Mai 2015 : ATU Nominative pour les CBNPC non épidermoïdes Mai 2015 : ATU Cohorte CBNPC épidermoïdes Juin 2015 : ATU Cohorte CBNPC non épidermoïdes 20/07/2015 : AMM européenne CBNPC épidermoïde 06/04/2016 : AMM européenne CBNPC non épidermoïde
Indication CBNPC	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.
Nom commercial	OPDIVO®
Laboratoire	BMS
Conditionnement / Prix	Flacon 40 mg : 405,024 euros hors taxe Flacon 100 mg : 1012,56 euros hors taxe Flacon 240 mg : 2430,144 euros hors taxe
Autres indications	Mélanome et adjuvant du mélanome Carcinome à cellules rénales Lymphome de Hodgkin classique Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Carcinome urothélial
*SMR CBNPC	Important
**ASMR CBNPC	Modéré niveau III
Posologie	240 mg toutes les deux semaines
Mode d'administration	Perfusion intraveineuse de 60 minutes

*SMR = Service Médical Rendu : correspond au niveau de prise en charge de la molécule par l'assurance maladie. Il peut être de 4 niveaux : Important, modéré, faible, insuffisant. Sa détermination dépend de l'efficacité de la molécule, des effets indésirables et de l'intérêt en santé publique.

**ASMR = Amélioration du Service Médicale Rendu : correspond à la valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux traitements déjà existants dans cette indication. Elle peut être de 5

niveaux : majeur, important, modéré, mineur, insuffisant. Elle contribue aussi à la détermination du prix par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

3. Toxicité des immunothérapies

Plusieurs hypothèses sont émises sur la physiopathologie des toxicités induites par l'immunothérapie. La principale est l'idée selon laquelle la levée d'inhibition des LTs induite par l'immunothérapie entraîne une hyperactivité du système immunitaire avec une réponse antitumorale de la part de LT au niveau des tissus tumoraux, mais aussi au niveau des tissus sains présentant des antigènes communs avec la tumeur. Cela entraîne aussi la destruction des cellules saines et la survenue d'effets indésirables. De plus, la lyse des cellules saines induite par les LT entraîne une libération d'auto-antigènes des tissus sains, qui seront reconnus par les LT comme étrangers et exacerberont la survenue d'effets indésirables, ce phénomène s'appelle « épitope spreading » (58). La toxicité induite par l'immunothérapie est liée à l'activation du système immunitaire, il s'agit d'effet indésirable lié au système immunitaire soit irAE (Immune Related Adverse Effect). Les effets indésirables sous immunothérapies sont nombreux et touchent plusieurs organes. En effet les toxicités peuvent se manifester au niveau des poumons, de la peau, de l'appareil digestifs, des glandes endocrines, du foie, des reins, et dans des cas plus rares d'autres localisations (31).

L'asthénie est l'effet indésirable le plus fréquent, de mécanisme inconnu et souvent négligé, sa prévalence peut aller jusqu'à 37% selon les études (59).

Les toxicités dermatologiques se manifestent de différentes manières, avec des éruptions maculeuses ou papuleuses, érythèmes, prurits, éruptions cutanées avec ou sans desquamation, dermatites ulcéreuses ou bulleuses. Lors d'une méta-analyse comportant 9 études sur la survenue de toxicité dermatologique suite à l'utilisation de l'ipilimumab à 3 mg/kg ou 10 mg/kg, la fréquence d'apparition de ces toxicités tous grades confondus est de 24,8 % soit environ 1 patient sur 4, avec seulement 2.4% de haut garde (60).

Les toxicités endocriniennes se manifestent principalement au niveau de la glande thyroïde avec des dysthyroïdies (on trouve plus d'hypothyroïdie que d'hyperthyroïdie), thyroïdite, mais aussi de la glande hypophysaire (61). De manière plus rare, peuvent se manifester des toxicités au niveau des glandes surrénales et aussi au niveau du pancréas avec un diabète sucré (62).

Au niveau gastro-intestinal, les toxicités sont de types diarrhées, colites inflammatoires, gastrites. Dans les études pivots CheckMate 017/057, ces toxicités sont fréquentes à hauteur de 9%, dont 1% de grade supérieur ou égal à 3 (63).

La toxicité pulmonaire se caractérise essentiellement par une pneumopathie interstitielle diffuse avec une clinique peu spécifique telle que des dyspnées et des toux. Ces manifestations pulmonaires sont plus souvent rencontrées dans les CBNPC et les mélanomes par rapport au carcinome rénal, lymphome, et carcinome ORL (64). L'incidence de ces effets indésirables pulmonaires est de 13% d'après Eigentler et al. pour les anti-PD1, avec seulement 2% de grade supérieur ou égal à 3 dans le cas des CBNPC (65).

La toxicité hépatique se manifeste par une élévation des enzymes hépatiques (transaminases) témoignant de cytolyse. Des hépatites aiguës de gravité plus ou moins importante peuvent apparaître. La fréquence de ces toxicités dans les études pivots CheckMate 017/057 est de 6% dont 1% de grade supérieur ou égal à 3 (63).

La toxicité rénale se manifeste par des néphrites interstitielles, une insuffisance rénale aiguë. La prévalence de ces toxicités varie des 0,6 à 6% en fonction des études (66).

Enfin, il est noté de manière beaucoup plus rare, des toxicités hématologiques avec des thrombopénies, des anémies hémolytiques et des neutropénies. Des toxicités neurologiques avec des céphalées, des vertiges, de rares neuropathies, mais généralement de grade 1 et 2. Ensuite, des toxicités cardiaques, musculo-squelettiques ou oculaires peuvent se manifester (66).

4. Données d'efficacité et de tolérance du nivolumab dans le CBNPC

Le 20 juillet 2015, le nivolumab obtient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication des CBNPC de type épidermoïde localement avancés ou métastatiques après une chimiothérapie antérieure. Ensuite, le 4 avril 2016, il obtient une AMM dans les CBNPC de type non épidermoïde localement avancés ou métastatiques (56).

Deux études de phase III ont permis de montrer la supériorité de l'efficacité du nivolumab à 3 mg/kg dans le CBNPC épidermoïde (CheckMate 017) et non épidermoïde (CheckMate 057) par rapport au traitement de deuxième ligne de référence de l'époque qui était le docétaxel (6) (7).

Les données d'efficacité et de toxicités issues de ces études sont répertoriées dans ce tableau :

Tableau 4 : Résultats des survies sans progression, survie globale et toxicité de CheckMate 017 et 057 (6) (7).

CBNPC		CheckMate 017		CheckMate 057	
		Épidermoïde		Non épidermoïde	
Design de l'étude		nivolumab : 3 mg/kg toute les 2 semaines versus docétaxel en 2ème ligne		nivolumab : 3 mg/kg toute les 2 semaines versus docétaxel en 2ème ligne	
		nivolumab	docétaxel	nivolumab	docétaxel
Survie sans progression	Médiane	3,5 mois	2,8 mois	2,3 mois	4,3 mois
	Taux à 2 ans	16%	NC	12%	1%
Survie globale	Médiane	9,2 mois	6 mois	12,2 mois	9,4 mois
	Taux à 2 ans	23%	8%	29%	16%
Toxicité	Grade \geq 3	7%	55%	10%	54%

Pour ce qui est des analyses de l'efficacité en fonction de l'expression du taux de PDL1 dans CheckMate 017 et 057, il est à noter que la SG avec le nivolumab augmente avec le taux de PDL1. Cependant la SG reste augmentée chez les sujets avec un taux de PDL1 inférieur à 1% (67).

5. Perspective et avenir du nivolumab dans le CBNPC

a. nivolumab première ligne : Etude CheckMate 026

CheckMate 026 est une étude de phase III où ont été étudiées, l'efficacité et la tolérance du nivolumab en première ligne avant la chimiothérapie dans les CBNPC stade IV en comparant deux groupes : un recevant le nivolumab et l'autre une chimiothérapie à base de sel de platine. L'analyse de l'efficacité se fait sur une cohorte de patients présentant un taux de PDL1 > 1%. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence significative au niveau de la SSP et SG des deux groupes (68).

Les données d'efficacité issues de cette étude sont répertoriées dans ce tableau :

Tableau 5 : Résultats de survie sans progression, survie globale et toxicité de CheckMate 026 (68).

CBNPC		CheckMate 026	
		Épidermoïde + non épidermoïde	
Design de l'étude		nivolumab 2 mg/kg toutes les 2 semaines versus chimiothérapie à base de sel de platine en 1ère ligne PDL1 > 1%	
		nivolumab	Sel de platine
Survie sans progression	Médiane	4,2 mois	5,9 mois
	Taux à 1 an	24%	23%
Survie globale	Médiane	14,4 mois	13,2 mois
	Taux à 1 an	56%	54%
Toxicité	Grade \geq 3	18%	51%

b. nivolumab en association à la chimiothérapie : Etude CheckMate 227

Dans l'étude CheckMate 227, le schéma de l'étude compare l'association nivolumab + Ipilimumab versus nivolumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule. La comparaison de l'efficacité entre l'association nivolumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule ce fait sur une population atteinte de CBNPC stade IV avec un taux de PDL1 inférieur à 1% (69).

Le schéma de l'étude est complexe. Les résultats de l'étude sont en cours d'évaluation dans la partie 2 de CheckMate 227, avec des résultats attendus en 2019 (39).

Des données d'efficacité sont aussi recherchées en fonction du taux de PDL1 dans la population d'étude ainsi qu'en fonction de la charge mutationnelle. Il existe aussi une influence de la charge mutationnelle et du taux de PDL1 sur les données de SG et de SSP.

6. Données d'efficacité et de tolérance du nivolumab chez les sujets âgés

Dans les deux études ayant montré la supériorité du nivolumab en deuxième ligne dans les CBNPC épidermoïdes et non épidermoïdes les populations d'études comportaient peu de sujets ayant un âge supérieur ou égal à 70 ans. En effet, dans l'étude CheckMate-017, l'âge médian du groupe nivolumab est de 62 ans avec seulement 8% de patient ayant un âge supérieur ou égal à 75 ans ainsi que 33% entre 65 et 75 ans (6). Parallèlement dans l'étude CheckMate-057, l'âge médian des patients recevant le nivolumab est de 61 ans avec 7% de patient ayant un âge supérieur ou égal à 75 ans (7). De plus lors de ces deux études seulement les patients ayant un indice de performance entre 0 et 1 étaient inclus.

Deux études se sont intéressées à l'utilisation du nivolumab dans le CBNPC chez les sujets âgés de 70 ans et plus et prenant en compte les indices de performance supérieurs ou égaux à 2 : CheckMate-153 et CheckMate-171.

Dans l'étude CheckMate-153, 40% de la population est âgée de 70 ans et plus. La population d'étude est divisée en 2 groupes en fonction de l'âge : supérieur ou inférieur à 70 ans. L'analyse de la SG n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes, avec une médiane de SG de 9,4 mois pour le groupe ayant un âge inférieur à 70 ans et 10,3 mois pour l'autre groupe. Les taux de SG à un an sont respectivement de 43 et 45% (70). En ce qui concerne les données de toxicités, il n'y a pas de différence significative en terme de fréquence de toxicité tout grade et de grade supérieur ou égal à 3 entre les deux groupes. En effet, il est observé 11% de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 pour les patients âgés de moins de 70 ans contre 13% chez les moins de 70 ans. Cependant, la fréquence d'asthénie grade > 3 est plus importante chez les sujets âgés de même que les toxicités cutanées > 3 (70).

Dans l'étude CheckMate-171, 34% de la population est âgée de 70 ans et plus. Dans cette étude les données du groupe des patients ayant un âge supérieur ou égal à 70 ans sont comparées aux données de toute la population d'étude. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes au niveau de la SG avec des médianes de 9,9 mois et 11,2 mois pour chacun des groupes. De même pour les toxicités, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes (71).

Partie IV : Étude rétrospective du nivolumab dans le CBNPC chez les sujets âgés à l'Institut Sainte Catherine

A. Matériels et méthodes

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la toxicité et l'efficacité du nivolumab, ainsi que de déterminer les facteurs cliniques, pharmacologiques et biologiques d'efficacité et de toxicité du nivolumab chez les sujets âgés atteints de CBNPC.

L'objectif secondaire est de mettre en évidence les facteurs prédictifs des arrêts précoces de l'immunothérapie au sein de cette population.

1. Données des patients

Tous les patients consécutifs âgés de plus de 70 ans, atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique et traités par nivolumab (3 mg / kg toutes les deux semaines) entre février 2015 et décembre 2018 ont été inclus. La liste des patients traités a été extraite du logiciel de prescription pharmaceutique des médicaments et des chimiothérapies de l'institut. Il s'agit ici d'une étude monocentrique rétrospective au sein de l'Institut Sainte Catherine.

Les données suivantes relatives aux patients, à l'initiation du nivolumab ont été recueillies à partir de dossiers médicaux informatiques et en cas de besoin des dossiers papiers. Les données démographiques sont : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC) et le statut tabagique (était défini comme n'étant jamais fumeur si <100 cigarettes au cours de la vie, ancien fumeur si arrêt tabac > 1 an avant diagnostic, ou fumeur actuel si tabagisme actif ou arrêté depuis moins d'un an avant diagnostic) (72). Les données cliniques sont : le type histologique de tumeur selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé de 2004(17), le sites métastatiques, indice de performance OMS. Les données pharmaceutiques sont : les traitement (s) antérieur (s) avant immunothérapie, la ligne de traitement antitumoral (incluant les thérapies ciblées, les chimiothérapies et les immunothérapies), l'utilisation de corticoïdes au moment de la C1 (cure 1 de nivolumab), l'utilisation d'antibiotique dans les 3 mois précédents la C1, un traitement concomitant par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et le nombre de médicaments dans le traitement personnel. Les patients ayant au minimum trois médicaments dans leur traitement personnel sont considérés comme polymédicamentés. Le statut de mutation (EGFR / KRAS / HER2 / BRAF mutations ou translocation ALK) n'a pas été répertorié.

Les données biologiques réalisées au cours du mois précédant la première administration de nivolumab ont été recueillies : concentration sérique d'albumine, taux de Lactate Déshydrogénase (LDH), taux de globules blancs, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, hémoglobine, CRP, débit de filtration glomérulaire avec la formule MDRD. Étant donné que le nivolumab peut être prescrit sans le dosage de PD1, son niveau d'expression n'a pas été recensé au cours de notre étude, d'autant que celui-ci était très peu renseigné dans les dossiers patients.

Tous les patients ont eu avant inclusion puis tous les quatre cycles de nivolumab un scanner thoraco-abdominopelvien. La survie sans progression (SSP), survie globale (SG) et le délai entre le début et la fin de l'immunothérapie ont également été enregistrés. Les effets indésirables du traitement par le nivolumab ont été notés selon les critères de terminologie commune des événements indésirables de la National Cancer Institute NCI CTCAE, version 4.0). Ont été pris en compte les effets indésirables suivants : articulaires, asthénies, cutanés, digestifs, endocriniens, hématologiques, hépatiques, immunoallergiques, musculaires, néphrologiques, neurologiques, pulmonaires et vasculaires.

Les critères d'efficacité sont évalués par la survie sans progression (SSP), ainsi que la survie globale (SG). La survie sans progression se définit par le temps entre l'initiation du nivolumab et la progression de la maladie ou le décès. La progression de la maladie est confirmée par imagerie par le clinicien. La survie globale se définit par le temps entre l'initiation du nivolumab et la mort du patient.

Les critères d'évaluation des toxicités se basent sur le nombre de toxicités rencontré au cours du traitement par nivolumab tous grades confondus.

L'arrêt précoce de l'immunothérapie a été défini comme un arrêt avant ou au moment de la 4ème cure, c'est-à-dire avant le premier bilan d'évaluation de la réponse thérapeutique.

2. Considération éthique

Aucun consentement n'a été demandé aux patients. En effet les données recueillies l'ont été de manière anonyme et ne concernent que des paramètres de pratique clinique courante. De plus il est noté dans le livret d'accueil des patients que les données de leur dossier peuvent être analysées de manière rétrospective à des fins d'études en l'absence d'avis contraire de leur part. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de l'institut Sainte Catherine.

3. Analyses statistiques

Le test du Chi-2 ou de Fischer (en cas d'effectif inférieur à 5) a été utilisé pour l'analyse des variables qualitatives. Le test non paramétrique de Wilcoxon – Mann Whitney a été utilisé pour la comparaison des variables continues. Les variables continues sont exprimées en moyenne (\pm écart type) en cas de distribution normale ou médiane (valeur interquartile plage, IQR) en l'absence de distribution normale.

Un modèle de Cox a été utilisé pour analyser les variables influençant la survie globale et la survie sans progression avec des analyses univariées puis multivariées : Les analyses multivariées sont effectuées en prenant en compte les variables avec un niveau de significativité $< 0,3$ en analyse univariée. Celles-ci ont servi à la conception des modèles multivariés pour mesurer la force des associations entre ces variables. Une analyse multivariée par régression logistique a été ensuite réalisée pour l'analyse des arrêts précoces. La performance des modèles de Cox et de la régression logistique a été évaluée par la réalisation de courbes ROC par le calcul de leur surface sous la courbe (AUC) où le modèle est considéré comme ajusté aux données si l'AUC est supérieur à 0,7 ainsi que par la minimisation du critère d'information d'Akaike (AIC). La survie globale et sans progression a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan - Meier (valeur p calculée en utilisant le test log-rank).

La date de censure était le 08/03/2019. Le seuil de significativité statistique est $< 0,05$. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel R studio (Version 1.1.463 2018).

B. Résultats

1. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Quatre-vingt-deux patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques cliniques et biologiques se trouvent dans les tableaux 6 et 7. L'âge médian de la population étudiée est de 75 ans au moment de la première cure de nivolumab. Le ratio hommes / femmes est 64.6% / 35.4%. Une majorité de patients sont considérés comme « anciens fumeurs » (72%). La proportion de fumeurs actifs (11%) et les non-fumeurs (17%) est à peu près équivalente.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus représenté au sein de l'échantillon (53.7% versus 43.9% épidermoïde), et la plupart des patients ont un indice de performance OMS inférieur à 2 (79.3%). La plupart des patients ont reçu le traitement par nivolumab en deuxième ligne (78%), et les autres patients en ont bénéficié en troisième ligne et au-delà. Au moment du diagnostic, les tumeurs étaient principalement de stade III et IV (29,3% et 53.7%). Les métastases au moment de la première cure de nivolumab se localisent principalement au niveau des poumons (69,5%), des os (36.6%) et du foie (23.2%). Il est à noter une plus petite proportion des métastases au niveau des glandes surrénales (17.1%) et du cerveau (17.1%).

Au niveau pharmacologique, la plupart des patients sont polymédicamentés (72,5%). 56,1% des patients ont été traités soit par antibiothérapie au cours des 3 mois précédant la première cure de nivolumab, soit par corticothérapie à 10 mg concomitante à la première cure, soit par IPP, ou par une combinaison de plusieurs de ces trois classes thérapeutiques.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients à l'instauration du nivolumab.

Âge - années	Médiane	75
	Écart interquartile	72-78
Sexe - n (%)	Homme	53 (64,6)
	Femme	29 (35,4)
Histologie de la tumeur - n (%)	Adénocarcinome	44 (53,7)
	Épidermoïde	36 (43,9)
	Autres	2 (2,4)
Stade tumeur au diagnostic - n (%)	I -II	14 (17,1)
	III	24 (29,3)
	IV	44 (53,7)
Métastases au 1er cycle - n (%)	Cerveau	14 (17,1)
	Foie	19 (23,2)
	Ganglion	18 (22)
	Os	30 (36,6)
	Muscle/rein/rate/thyroïde	5 (6,1)
	Poumon	57 (69,5)
	Surrénales	14 (17,1)
Ligne - n (%)	2ème	64 (78)
	3ème	13 (15,9)
	> 3ème	5 (6,1)
OMS au 1er cycle - n (%)	0	23 (28)
	1	42 (51,2)
	2	15 (18,3)
	3	2 (0,02)
Fumeur - n (%)	Ancien fumeur	59 (72)
	Fumeur actif	9 (11)
	Non-fumeur	14 (17,1)
Corticoïde/ATB/IPP associé - n (%)	Oui	46 (56,1)
	Non	36 (43,9)
Polymédicamenté (>3) - n (%)	Oui	58 (72,5)
	Non	22 (27,5)
IMC - kg/m²	Médiane	24,5
	Écart interquartile	21,7 - 27,6

Les indicateurs nutritionnels sont dans la norme : IMC supérieur à 18,5 kg/m² et albumine sérique supérieure à 30g/l chez respectivement 92.7% et 77,2% des patients. Le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) est supérieur à la normale dans 94.2 % des cas. Sur la numération formule sanguine, le taux d'hémoglobine et de lymphocytes est inférieur à la normale chez plus d'un patient sur deux (58.6% et 61,5 respectivement). La plupart des patients ont un taux normal de polynucléaires neutrophiles (71%), et 29% ont un taux supérieur à la normale. Enfin la plupart des patients ont une fonction rénale normale (61,8% avec un Débit de Filtration Glomérulaire supérieur à 60 ml/min).

Tableau 7 : Caractéristiques biologiques des patients à l'instauration du nivolumab.

Albumine - g/L - (n=57)		
	Médiane	35,2
	Valeur interquartile	30,2 - 38,2
LDH - UI/L - (n=52)		
	Médiane	202
	Valeur interquartile	176,8 - 237,5
CRP - mg/L - (n=16)		
	Médiane	16,2
	Valeur interquartile	7,88 - 105,8
Lymphocytes - G/L - (n=65)		
	Médiane	1,1
	Valeur interquartile	0,79 - 1,568
Hémoglobine - g/L - (n=70)		
	Médiane	12,35
	Valeur interquartile	11,325 - 13,3
PNN - G/L - (n=69)		
	Médiane	5,39
	Valeur interquartile	4,05 - 7,24
Globules blancs - G/L - (n=67)		
	Médiane	7,68
	Valeur interquartile	6,18 - 10,36
DFG - ml/min - (n=68)		
	Médiane	69,5
	Valeur interquartile	51 - 83

2. Modalités liées aux traitements

a. Lignes antérieures au nivolumab

Une première ligne de chimiothérapie associant un sel de platine (cisplatine, carboplatine) est principalement retrouvée à hauteur de 96,3 %. Seulement 3,7 % des patients ont été traités en première ligne par une monochimiothérapie (gemcitabine). De même, seulement 7,3% ont reçu un traitement par ITK et 7,3% bevacizumab avant l'initiation du nivolumab.

Tableau 8 : Ligne de traitement antérieure au nivolumab

Traitement antérieur à l'initiation du nivolumab – n (%)	
Sels de platine + chimiothérapie	79 (96,3)
Chimiothérapie seule (Gemcitabine)	3 (3,7)
ITK (Erlotinib)	6 (7,3)
Bevacizumab	6 (7,3)

3. Données de toxicité

Les effets indésirables observés chez les 82 patients lors du traitement par nivolumab sont listés dans le tableau 9. Parmi les 82 patients, 15,9% des patients (13) n'ont présenté aucun effet indésirable. Parmi ces 13 patients, 3 ont été perdus de vue en cours d'étude. 84,1% (69) ont présenté des effets indésirables tous grades confondus et tous types confondus. L'asthénie a été retrouvée chez 63,4% des patients (52), les dysthyroïdies chez 14,6% des patients (12), des toxicités cutanées chez 23,2% des patients (19), des troubles digestifs de type diarrhée et colite chez 29,3 % (24) des patients et enfin la toux chez 13,4% (11) des patients. Les toxicités hépatiques s'expriment par augmentation des transaminases chez 8,5% (7) des patients, les troubles neurologiques sous forme de céphalées, vertiges, troubles cognitifs chez 6,1% (5) des patients. Enfin les troubles néphrologiques, hématologiques, musculaires, immunoallergiques et vasculaires sont plus rares (9,7%).

Tableau 9 : Proportion des effets indésirables induits par le nivolumab aux patients

Immune related adverse effects (irAEs)		Patients – n (%)
	Non	13 (15,9)
	Oui	69 (84,1)
Articulaire		6 (7,3)
	<i>Arthrite</i>	5 (6,1)
	<i>Synovite</i>	1 (1,2)
Altération état général		
	<i>Asthénie</i>	52 (63,4)
Cutanée		
	<i>Rash/prurit</i>	19 (23,2)
Digestive		
	<i>Diarrhée/colite/nausée</i>	24 (29,3)
Endocrinologique		
	<i>Hyper/hypothyroïdie</i>	12 (14,6)
	<i>Gynécomastie</i>	1 (1,2)
	<i>Diabète induit</i>	1 (1,2)
Hématologique		
	<i>Thrombopénie</i>	2 (2,4)
Hépatique		
	<i>Cytolyse (élévation ALAT/ASAT)</i>	7 (8,5)
Immunoallergique		
	<i>Allergies</i>	3 (3,7)
Musculaire		
	<i>Myalgies, crampes</i>	2 (2,4)
Néphrologique		
	<i>Néphrite</i>	1(1,2)
Neurologique		
	<i>Céphalées/vertiges/troubles cognitifs</i>	5 (6,1)
Pulmonaire		
	<i>Toux/dyspnée</i>	11 (13,4)
Vasculaire		
	<i>Vascularite</i>	2 (2,4)

a. Facteurs associés à la survenue de toxicité.

Les principales caractéristiques sur la toxicité sont présentées dans le tableau ci-dessous. Seuls les résultats en analyse univariée sont présentés, l'analyse multivariée étant impossible avec R® du fait du nombre de données non prises en compte par le logiciel.

Afin de déterminer les caractéristiques cliniques associées à la survenue de toxicités nous avons comparé deux groupes de patients en fonction de la survenue de toxicité ou non. Seules les toxicités cutanées, digestives, endocriniennes, hépatiques et pulmonaires ont été prises en compte. Quarante-sept patients ont présenté ces toxicités. Les autres toxicités n'ont pas été prises en compte, car non spécifiques (asthénie) ou peu nombreuses.

Au niveau clinique, l'IMC supérieur à 18,5 kg/m² ($p = 0,05$) et la présence de métastases hépatiques ($p = 0,0395$) sont associés significativement à une moindre survenue de toxicité sous nivolumab. Il n'y a pas de différence significative pour les autres paramètres. (*Tableau 10*).

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patients par rapport aux toxicités.

	Patients (n=82)	Toxicité		p-value
		Oui (47)	Non (35)	
Âge (médiane = 75 ans)				
< 75	39 (47,6)	22 (56%)	17 (44%)	0,8744
≥ 75	43 (52,4)	25 (58%)	18 (42%)	
Sexe				
Homme	53 (64,6)	32 (60%)	21 (40%)	0,4488
Femme	29 (35,4)	15 (52%)	14 (48%)	
Histologie de la tumeur				
Adénocarcinome	44 (53,7)	28 (64%)	16 (36%)	0,2197
Épidermoïde	36 (43,9)	18 (50%)	18 (50%)	
Autres	2 (0)	1 (50%)	1 (50%)	
Stade tumeur au diagnostic				
I -II	14 (17,1)	8 (57%)	6 (43%)	0,3042
III	24 (29,3)	16 (67%)	8 (33%)	
IV	44 (53,7)	23 (52%)	21 (48%)	
Métastases au 1er cycle				
Cerveau	14 (17,1)	10 (71%)	4 (29%)	0,3743
Foie	19 (23,2)	7 (37%)	12 (63%)	0,0395
Ganglion	18 (22)	10 (56%)	8 (44%)	0,8642
Os	30 (36,6)	17 (57%)	13 (43%)	0,9279
Poumon	57 (69,5)	29 (51%)	28 (49%)	0,075
Surrénales	14 (17,1)	9 (64%)	5 (36%)	0,5627
Muscle/rein/rate/thyroïde	5 (6,1)	2 (40%)	3 (60%)	0,6491
Nombre de sites métastatiques				
1	28 (34,1)	19 (68%)	9 (32%)	0,1647
> 1	54 (65,9)	28 (52%)	26 (48%)	
Ligne				
2ème	64 (78)	37 (58%)	27 (42%)	0,8642
3ème	13 (15,9)	8 (62%)	5 (38%)	
> 3ème	5 (6,1)	2 (40%)	3 (60%)	
OMS au 1er cycle de nivolumab				
OMS < 2	65 (79,3)	38 (58%)	27 (42%)	0,682
OMS ≥ 2	17 (20,7)	9 (53%)	8 (47%)	
Fumeur				
Ancien fumeur	59 (72)	34 (58%)	25 (42%)	0,9884
Fumeur actif	9 (11)	5 (56%)	4 (44%)	
Non-fumeur	14 (17)	8 (57%)	6 (43%)	
nivolumab associé*				
Oui	46 (56,1)	29 (63%)	17 (37%)	0,236
Non	36 (43,9)	18 (50%)	18 (50%)	
Polymédicamenté (>3)				
Oui	58 (72,5)	34 (59%)	24 (31%)	0,7875
Non	22 (27,5)	12 (55%)	10 (45%)	
IMC (médiane = 24,5 kg/m²)				
> 18,5 kg/m ²	76 (89%)	42 (55%)	34 (45%)	0,0564
< 18,5 kg/m ²	6 (7,3)	5 (83%)	1 (17%)	

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required

**nivolumab associé à une antibiothérapie, corticothérapie et/ou un IPP.*

*** trois patients perdus de vue.*

4. Données d'efficacité

Les 13 variables potentiellement explicatives suivantes ont été analysées afin d'évaluer leur influence sur la SSP et SG. Les variables démographiques sont, le sexe, l'âge et le tabac. Les variables cliniques sont, l'histologie de la tumeur, le stade de la tumeur au diagnostic, les métastases cérébrales, le nombre de sites métastatiques et l'indice de performance OMS. Enfin, les variables médicamenteuses sont, les chimiothérapies antérieures par cisplatine, carboplatine, la ligne d'instauration du nivolumab, le nombre de médicaments et enfin la présence d'antibiotiques, corticoïdes et/ou IPP associé au nivolumab.

a. *Survie sans progression*

La médiane de survie sans progression observée chez les patients de notre étude traités par nivolumab est de 3,5 mois (IC95% = 1,9 – 7,4) (figure 17).

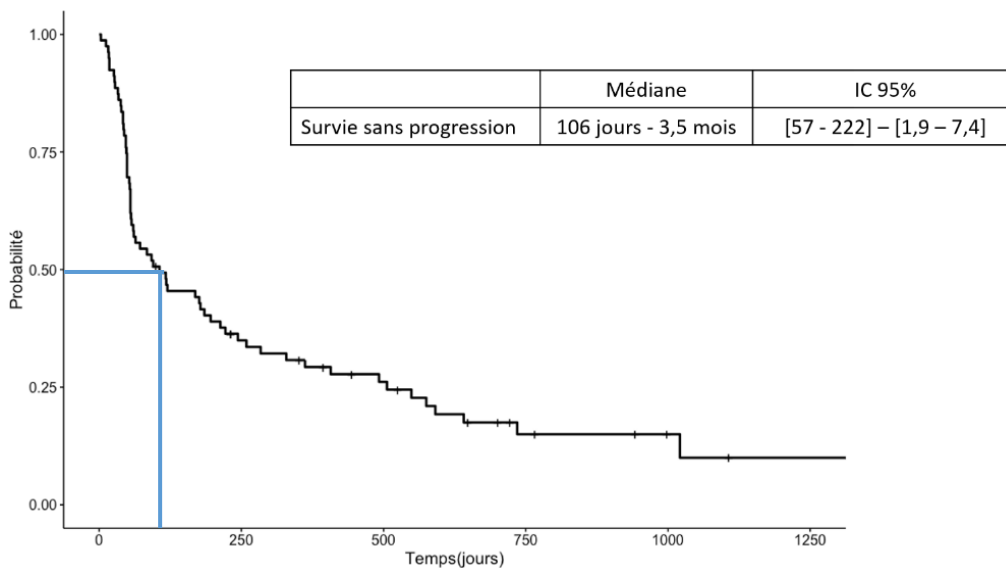


Figure 17 : Courbe de survie sans progression sous nivolumab

En analyse univariée, les covariables retrouvées comme potentiellement associées à la SSP ($p < 0.3$) sont : l'âge, le sous type histologique, la présence de métastases cérébrales, un traitement antérieur par cisplatine ou carboplatine, la ligne d'instauration du nivolumab, l'indice de performance OMS, le nombre de médicaments associés, la présence d'une antibiothérapie, corticothérapie ou IPP concomitante au nivolumab.

Tableau 11 : Facteurs associés à la survie sans progression

Facteurs associés à la survie sans progression	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC (95%)	p-value	HR	IC (95%)	p-value
Sexe masculin (<i>vs féminin</i>)	1.1	0.63-1.8	0.805	-	-	-
Age > 75 ans (<i>vs < 75 ans</i>)	1.6	0.96-2.7	0.069	-	-	-
Adénocarcinome (<i>vs épidermoïde</i>)	0.65	0.4-1.1	0.091	-	-	-
Stade I – II (<i>vs III-IV</i>)	1.1	0.55-2	0.868	-	-	-
Métastases cerveau (<i>oui vs non</i>)	0.65	0.32-1.3	0.239	-	-	-
Un site métastatique (<i>vs multi métastatique</i>)	1	0.62-1.8	0.858	-	-	-
cisplatine (<i>oui vs non</i>)	0.36	0.2-0.64	< 0.001	0.36	0.2 - 0.66	< 0,001
carboplatine (<i>oui vs non</i>)	2.5	1.3 - 4.8	0.007	-	-	-
2 ^{ème} ligne (<i>vs 3^{ème} ligne ou plus</i>)	1.4	0.8-2.6	0.223	-	-	-
Tabac (<i>oui vs non</i>)	0.97	0.52-1.8	0.924	-	-	-
OMS ≥ 2 (<i>vs OMS < 2</i>)	1.8	0.95-3.3	0.074	-	-	-
Médicaments ≥ 5 (<i>< 5</i>)	1.3	0.81-2.2	0.259	-	-	-
nivolumab seul (<i>vs associé*</i>)	0.6	0.36-0.99	0.046	0.52	0.37 - 1.05	0.04

*associée : associée à une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; 2^{ème} : deuxième

p-value issue d'un modèle de Cox dans l'analyse univariée et multivariée. Les variables prises en compte dans l'analyse multivariée sont celles qui permettaient d'avoir un modèle prédictif avec un AUC élevé et un AIC (critère d'informations d'Akaike) minimal.

En analyse multivariée, les covariables associées à une SSP statistiquement plus longue ($p < 0.05$) sont : un traitement antérieur à base de cisplatine et l'absence d'une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP associé au nivolumab.

Les patients ayant reçu au cours des lignes précédant le nivolumab, un traitement à base de cisplatine ont 2.8 fois moins de risques de progresser (HR = 0.36 ; IC95%=0.2 – 0.66 ; $p < 0.001$).

Les patients ayant une association nivolumab + antibiotique, corticoïde et/ou IPP ont 2 fois plus de risques de progresser (HR = 0.52, IC95% : 0.37 – 1.05, $p = 0.04$).

- **cisplatine dans les lignes précédant le nivolumab**

Un traitement à base de cisplatine dans les lignes antérieures au nivolumab est associé à une SSP plus longue avec une médiane de 12,8 mois (3,5 – na) contre 2 mois (1,8 – 5,9) pour les patients n'ayant pas reçu de cisplatine ($p = 0,00039$) (figure 18).

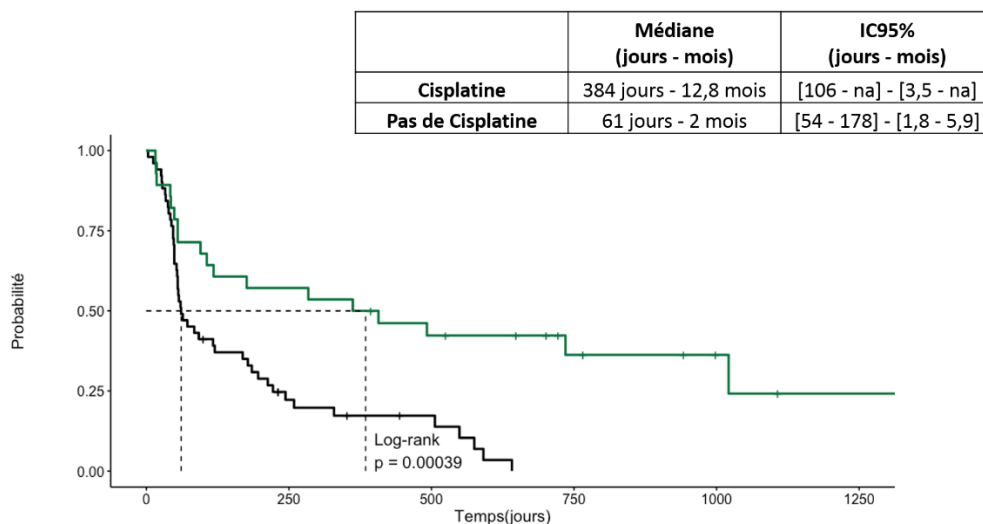


Figure 18 : Survie sans progression en fonction de la présence de cisplatine dans les lignes antérieures au nivolumab $p = 0,00039$ (Test du Log-rank)

- **Association d'une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP au nivolumab**

Un traitement par nivolumab non associé à une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP est corrélé à une SSP plus longue (HR = 0.52, IC95% : 0.3 – 0.9, $p = 0.018$) avec une médiane de 6,2 mois (2 – 19,7) contre 2,27 mois (1,8 – 3,2) ($p = 0,043$) (figure 19).

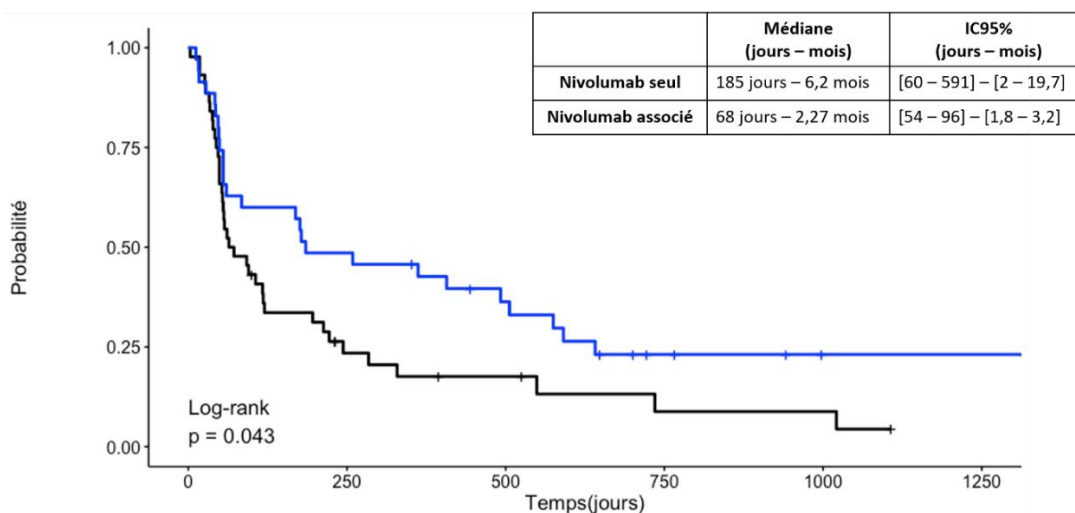


Figure 19 : Survie sans progression en fonction de l'association au nivolumab d'une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP $p = 0,043$ (Test du Log-rank)

b. Survie globale

La médiane de survie globale observée chez les patients de notre étude traités par nivolumab est de 11,3 mois (IC95 : 7,4 – 30) (figure 20).

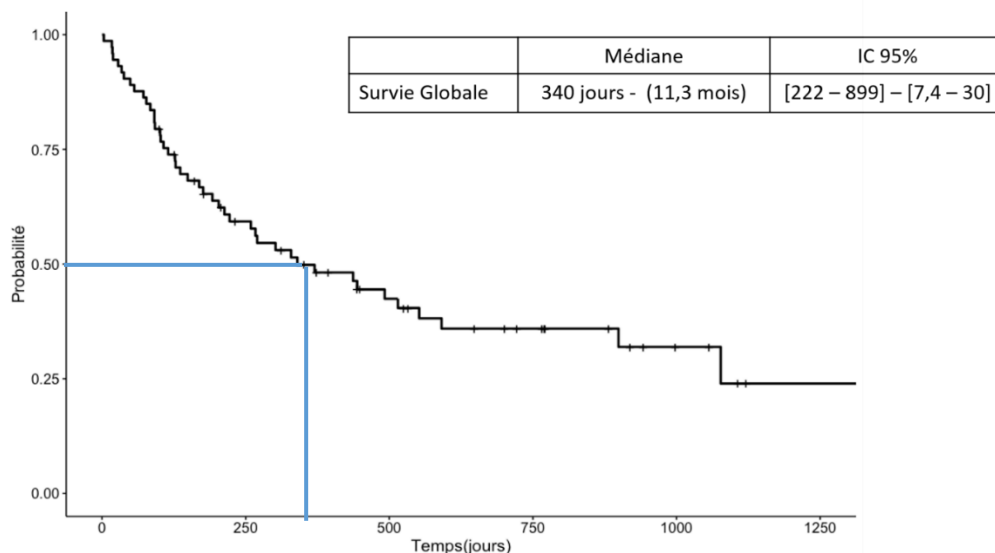


Figure 20 : Courbe de survie globale sous nivolumab (Kaplan-Meier)

En analyse univariée, les covariables retrouvées comme potentiellement associées à la SG ($p < 0.3$) sont : l'âge, le sous type histologique, la présence de métastases cérébrales, le nombre de sites métastatiques, un traitement antérieur par cisplatine ou carboplatine, la ligne d'instauration du nivolumab, l'indice de performance OMS, le nombre de médicaments associés et enfin la présence d'une antibiothérapie, corticothérapie ou IPP concomitante au nivolumab.

Tableau 12 : Facteurs associés à la survie globale.

Facteurs associés à la survie globale	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC (95%)	p-value	HR	IC (95%)	p-value
Sexe masculin (<i>vs féminin</i>)	1.2	0.62 – 2.2	0.618	-	-	-
Âge > 75 ans (<i>vs < 75 ans</i>)	1.7	0.92 – 3.1	0.09	-	-	-
Adénocarcinome (<i>vs épidermoïde</i>)	0.61	0.33 – 1.1	0.099	-	-	-
Stade I – II (<i>vs III-IV</i>)	0.87	0.36 -2.1	0.744	-	-	-
Métastases cerveau (<i>oui vs non</i>)	0.45	0.18 – 1.2	0.1	0.45	0.16 - 1.27	0.13
Un site métastatique (<i>vs multi métastatique</i>)	0.73	0.45 – 1.6	0.265	0.61	0.32 - 1.19	0.14
cisplatine (<i>oui vs non</i>)	0.36	0.19 – 0.72	0.003	0.43	0.21 - 0.89	0.02
carboplatine (<i>oui vs non</i>)	2.2	1 - 4.6	0.038	-	-	-
2 ^{ème} ligne (<i>vs 3^{ème} ligne ou plus</i>)	1.5	0.72 – 3.2	0.265	-	-	-
Tabac (<i>oui vs non</i>)	0.88	0.41 – 1.9	0.749	-	-	-
OMS ≥ 2 (<i>vs OMS < 2</i>)	1.9	0.92 – 3.8	0.085	-	-	-
Médicaments ≥ 5 (<i>< 5</i>)	1.5	0.8 – 2.7	0.2111	-	-	-
nivolumab seul (<i>vs associé*</i>)	0.61	0.33 – 1.1	0.107	0.56	0.30 - 1.05	0.07

*associée : associé à une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; 2^{ème} : deuxième

p-value issue d'un modèle de Cox dans l'analyse univariée et multivariée. Les variables prises en compte dans l'analyse multivariée sont celles qui permettaient d'avoir un modèle prédictif avec un AUC élevé et un AIC (critère d'informations d'Akaike) minimal.

En analyse multivariée, la covariable associée à une SG statistiquement plus longue ($p < 0.05$) est un traitement antérieur à base de cisplatine. L'absence d'une antibiothérapie, corticothérapie ou IPP concomitante au nivolumab apparaît seulement comme une tendance ($p = 0.07$)

Les patients ayant reçu au cours des lignes précédant le Nivolumab, un traitement à base de cisplatine ont 2.3 fois moins de risque de décéder (HR = 0.43 ; IC95%=0.21 – 0.89 ; $p = 0.022$).

Il apparaît aussi de manière non significative, mais comme une tendance : les patients ayant une association nivolumab + antibiotiques, corticoïdes et/ou IPP ont 1.8 fois plus de risque de décéder (HR = 0.56, IC95% : 0.3 – 1.05, $p = 0.07$).

- **cisplatine dans les lignes précédant le nivolumab**

Un traitement à base de cisplatine dans les lignes antérieures au nivolumab est associé à une SG plus longue avec une médiane non atteinte pour les patients sous cisplatine avant nivolumab contre 7.1 mois (4.,9 – 16,4) pour les patients n’ayant pas reçu de cisplatine ($p = 0,0024$) (figure 21).

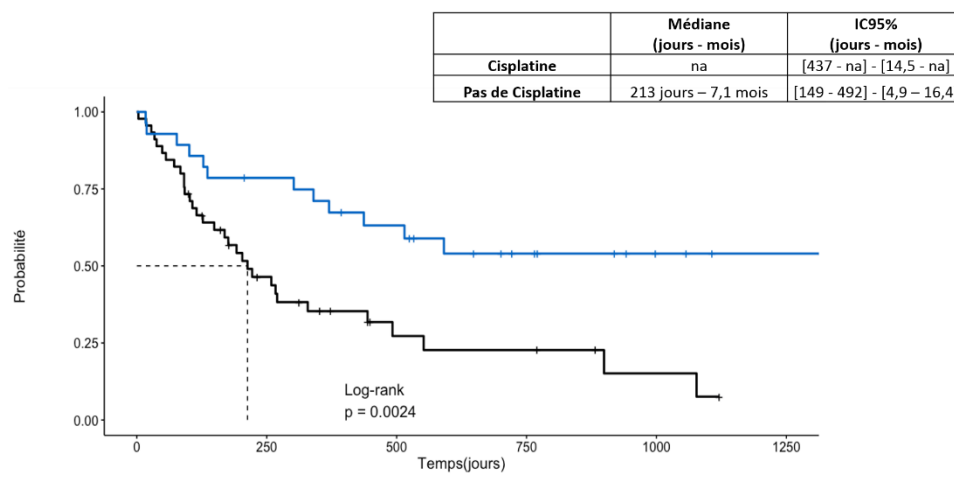


Figure 21 : Survie globale en fonction de la présence de cisplatine dans les lignes antérieures au nivolumab $p = 0,0024$ (Test du Log-rank)

- **Association d’une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP au nivolumab**

Un traitement par nivolumab non associé à une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP a une tendance à être corrélé à une SG plus longue avec une médiane de SG de 18,4 mois (11,4 – na) contre 9 mois (6,4 – 17,2) ($p = 0,1$) (figure 22).

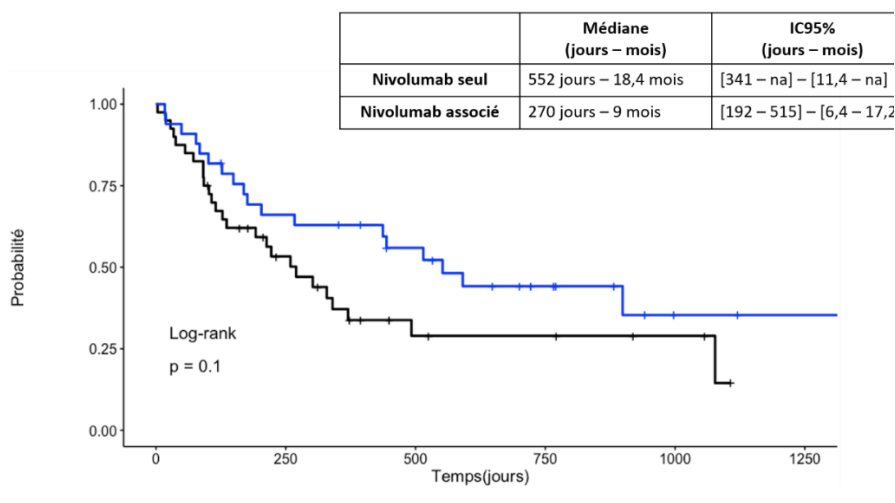


Figure 22 : Survie globale en fonction de la survenue de l’association au nivolumab d’une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP $p = 0,1$ (Test du Log-rank)

5. Arrêts précoces

Au sein de notre cohorte de patients, 43 (52%) patients ont reçu au maximum quatre cures de nivolumab et ont donc eu un arrêt précoce suivant les critères retenus dans notre travail. L'objectif secondaire de ce travail est de mettre en évidence des facteurs cliniques, pathologiques, biologiques prédictifs de ces arrêts précoces.

a. Durée de traitement et motif d'arrêt

La durée médiane de traitement est de 1,8 mois avec une médiane de 4 cures réalisées par patients.

La principale cause d'arrêt retrouvée est la progression de la maladie qui concerne 66,3% des patients de notre étude. 16,3% des patients ont arrêté leur traitement par nivolumab à la suite de toxicités immunogènes. Et enfin 5% de patients ont eu des complications lors de l'utilisation du nivolumab à type d'infection sévère, pic fébrile, détresse respiratoire, problème cardiaque imposant l'arrêt du traitement (*tableau 15*).

Tableau 13 : Description durée traitement et motif d'arrêt

Durée de traitement - mois	
Minimale	0,47
Médiane	1,8
Maximale	44
Motifs d'arrêt du traitement - n (%)	
Progression/Décès	53 (66,3)
Toxicité	13 (16,3)
Complications	4 (5)
En cours de traitement	10 (12,5)
Perdu de vue	2 (2,5)

b. Facteurs associés à la survenue d'arrêts précoces

Les 13 variables potentiellement explicatives suivantes ont été analysées afin d'évaluer leur influence sur la SSP et SG. Les variables démographiques sont, le sexe, l'âge et le tabac. Les variables cliniques sont, l'histologie de la tumeur, le stade de la tumeur au diagnostic, les métastases cérébrales, le nombre de sites métastatiques et l'indice de performance OMS. Enfin, les variables médicamenteuses sont, les chimiothérapies antérieures par cisplatine,

carboplatine, la ligne d'instauration du nivolumab, le nombre de médicaments et enfin la présence d'antibiotiques, corticoïdes et/ou IPP associé au nivolumab.

Tableau 14 : Facteurs associés aux arrêts précoces.

Facteurs associés aux arrêts précoces	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC (95%)	p-value	HR	IC (95%)	p-value
Sexe masculin (vs féminin)	1.05	0.42-2.68	0.924	-	-	-
Âge > 75 ans (vs < 75 ans)	1.62	0.68-3.93	0.279	-	-	-
Adénocarcinome (vs épidermoïde)	0.49	0.20-1.17	0.112	-	-	-
Stade I – II (vs III-IV)	0.63	0.19-2.00	0.433	-	-	-
Métastases cerveau (oui vs non)	0.63	0.19-2.00	0.433	-	-	-
Un site métastatique (vs multi)	1.07	0.43-2.70	0.882	-	-	-
cisplatine (oui vs non)	0.32	0.12-0.81	0.018	0.37	0.14 - 1.06	0.05
carboplatine (oui vs non)	1.30	0.48 -3.55	0.609	-	-	-
2^{ème} ligne (vs 3^{ème} ligne ou plus)	3.80	1.27-13.04	0.022	3.46	1.04 - 13.3	0.05
Tabac (oui vs non)	1.59	0.50-5.31	0.433	-	-	-
OMS ≥ 2 (vs OMS < 2)	4.65	1.33-21.76	0.026	4.87	1.29 - 24.6	0.03
Médicaments ≥ 5 (< 5)	1.45	0.61-3.52	0.403	-	-	-
nivolumab seul (vs associé*)	0.69	0.28-1.65	0.403	-	-	-

*associée : associée à une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance ; 2^{ème} : deuxième

P-value from chi-squared or Fisher's exact test as required – regression logistique multivariée

Les variables prises en compte dans l'analyse multivariée sont celles qui permettaient d'avoir un modèle prédictif avec un AUC élevé et un AIC (critère d'informations d'Akaike) minimal.

En analyse multivariée, les covariables associées indépendamment aux arrêts précoces (p < 0.05) sont : le traitement par cisplatine précédant l'initiation du nivolumab, la ligne d'instauration du nivolumab et l'indice de performance OMS.

Les patients ayant reçu au cours des lignes précédant le Nivolumab, un traitement à base de cisplatine ont 2.7 fois moins de risques d'avoir des arrêts précoces (HR = 0.37 ; IC95%=0.14 – 1.06 ; p = 0.05).

Les patients ayant reçu le nivolumab en 2^{ème} ligne ont 3.5 fois plus de risques d'avoir des arrêts précoces par rapport aux patients l'ayant reçu en 3^{ème} ou nième ligne (HR = 3.46 ; IC95% =1.04 – 13.3 ; p=0.05).

Les patients ayant un indice de performance OMS supérieur ou égal à 2 ont 5 fois plus de risques d'avoir des arrêts précoces (HR = 4.87 ; IC95% = 1.29 – 24.6 ; p = 0.03).

3 .Facteurs biologiques

Les facteurs biologiques ont été analysés à part, du fait des données manquantes. Les principales caractéristiques biologiques sont présentées dans les tableaux ci-dessous. Seuls les résultats en analyse univariée sont présentés, l'analyse multivariée étant impossible avec R® du fait du nombre de données manquantes non prises en compte par le logiciel.

a. Facteurs biologiques associés à la survenue de toxicité.

Au niveau des marqueurs biologiques, il n'y a pas de données significatives associées à la survenue de toxicités sous nivolumab, mais seulement des tendances : le taux de lymphocytes et le débit de filtration glomérulaire ($p = 0,0618$ et $p = 0,0665$ respectivement) (tableau 15).

Tableau 15 : Caractéristiques biologiques des patients par rapport à la toxicité.

	Effectifs totaux - n (%)	Toxicité	Pas de toxicité	p-value
		Effectif - n (%)	Effectif n - (%)	
Population totale	82 (100 %)	47 (57%)	35 (43%)	
Albumine (médiane = 35,2g/l)	57 (70%)	38 (67%)	19 (33%)	0,4666
> 30 g/l	44 (54%)	30 (68%)	14 (32%)	
< 30 g/l	13 (16%)	8 (62%)	5 (38%)	
LDH (médiane = 202 UI/L)	52 (63%)	29 (56%)	23 (44%)	0,4837
N (135 - 214 UI/L)	49 (94%)	27 (55%)	22 (45%)	
> N	3 (6%)	2 (67%)	1 (33%)	
CRP (médiane = 16,2 mg/l)	16 (20%)	10 (63%)	6 (37%)	0,9577
> 15 mg/l	8 (10%)	6 (75%)	2 (25%)	
< 15 mg/l	8 (10%)	4 (50%)	4 (50%)	
Lymphocytes (médiane = 1,1G/L)	65 (79%)	39 (60%)	26 (40%)	0,0618
N (1,305 G/L)	25 (31%)	12 (48%)	13 (52%)	
< N	40 (49%)	27 (68%)	13 (32%)	
Hémoglobine (médiane = 12,35 g/l)	70 (85%)	43 (61%)	27 (39%)	0,4398
N (11,8 F) (13,4 H)	29 (35%)	19 (66%)	10 (34%)	
< N	41 (50%)	24 (59%)	17 (41%)	
PNN (médiane = 5,39 G/L)	69 (84%)	42 (61%)	27 (39%)	0,3727
N (6,503 G/L)	49 (60%)	31 (63%)	18 (37%)	
> N	20 (24%)	11 (55)	9 (45%)	
Globules blancs (médiane = 7,68 G/L)	67 (82%)	41 (61%)	26 (39%)	0,2409
≤ N (4 - 10 G/L)	49 (60%)	31 (63%)	18 (37%)	
> N	18 (22%)	10 (55%)	8 (45%)	
DFG (médiane = 69,5 ml/min)	70 (85%)	43 (61%)	27 (39%)	0,0665
> 60 ml/min	42 (51%)	29 (69%)	13 (31%)	
< 60 ml/min	28 (34%)	14 (50%)	14 (50%)	

p-value from Mann-Whitney

Abréviations : PNN : Polynucléaires neutrophiles ; N : normales ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; CRP : protéine C réactives ; LDH : Lactate Déshydrogénase

b. Facteurs biologiques associés à l'efficacité.

Afin d'évaluer les facteurs biologiques pouvant influencer l'efficacité du nivolumab, le critère d'étude de celle-ci repose sur la médiane de la survie sans progression. Au niveau des marqueurs biologiques, le taux d'albumine supérieur à 30 g/l, le taux d'hémoglobine supérieur à la normale et le débit de filtration glomérulaire > 60 ml/min ont une tendance à être associés à une meilleure réponse du nivolumab (Test Wilcoxon Mann-Whitney $p = 0.0757$, $p = 0.0775$ et $p = 0.0665$ respectivement). Un taux de CRP > 15 mg/l, un taux de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles supérieur à la normale sont significativement associés à une moindre réponse au nivolumab (Test Wilcoxon Mann-Whitney $p = 0,0281$, $p = 0.0002$, $p = 0.0003$ respectivement) (*tableau 16*).

Tableau 16 : Caractéristiques biologiques des patients par rapport à l'efficacité.

	Effectifs totaux - n(%)	SSP < médiane	SSP > médiane	p-value
		Effectif - n (%)	Effectif n - (%)	
Population totale	82 (100 %)	39 (47,6%)	40 (48,8%)	
Albumine (médiane = 35,2g/l)	57 (70%)	28 (49%)	29 (51%)	0,0757
> 30 g/l	44 (54%)	19 (43%)	25 (57%)	
< 30 g/l	13 (16%)	9 (69%)	4 (31%)	
LDH (médiane = 202 UI/L)	52 (63%)	24 (46%)	28 (54%)	0,3783
N (135 - 214 UI/L)	49 (94%)	24 (49%)	25 (51%)	
> N	3 (6%)	0 (0%)	3 (100%)	
CRP (médiane = 16,2 mg/l)	16 (20%)	8 (50%)	8 (50%)	0,0281
> 15 mg/l	8 (10%)	6 (75%)	2 (25%)	
< 15 mg/l	8 (10%)	2 (25%)	6 (75%)	
Lymphocytes (médiane = 1,1G/L)	65 (79%)	32 (49%)	33 (51%)	0,4786
N (1,305 G/L)	25 (31%)	13 (52%)	12 (48%)	
< N	40 (49%)	19 (48%)	21 (52%)	
Hémoglobine (médiane = 12,35 g/l)	70 (85%)	35 (50%)	35 (50%)	0,0775
N (11,8 F) (13,4 H)	29 (35%)	14 (48%)	15 (52%)	
< N	41 (50%)	21 (51%)	20 (49%)	
PNN (médiane = 5,39 G/L)	69 (84%)	32 (46%)	37 (54%)	0,0002
N (6,503 G/L)	49 (60%)	16 (33%)	33 (67%)	
> N	20 (24%)	16 (80%)	4 (20%)	
Globules blancs (médiane = 7,68 G/L)	67 (82%)	33 (49%)	34 (51%)	0,0003
≤ N (4 - 10 G/L)	49 (60%)	18 (37%)	31 (63%)	
> N	18 (22%)	15 (83%)	3 (17%)	
DFG (médiane = 69,5 ml/min)	70 (85%)	33 (47%)	37 (53%)	0,0665
> 60 ml/min	42 (51%)	21 (50%)	21 (50%)	
< 60 ml/min	28 (34%)	12 (43%)	16 (57%)	

p-value from Mann-Whitney

Abréviations : PNN : Polynucléaires neutrophiles ; N : normales ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; CRP : protéine C réactive ; LDH : Lactate Déshydrogénase ; SSP : Survie sans progression

c. Facteurs biologiques associés à la survenue d'arrêts précoces

Au niveau biologique, le taux d'albumine ($p = 0.0088$), de CRP ($p = 0.0164$), d'hémoglobine ($p = 0.0415$), de polynucléaires neutrophiles ($p = 0.0003$), de globules blancs ($p = 0.0025$) sont significativement associés à la survenue d'arrêts précoces. En effet chez les patients présentant des arrêts précoces, le taux d'albumine et d'hémoglobine est bas, alors que celui de la CRP et des polynucléaires neutrophiles retrouvés est haut par rapport à ceux des patients n'ayant pas d'arrêt précoce.

Tableau 17 : Caractéristiques biologiques des patients par rapport aux arrêts précoces

	Effectifs totaux - n(%)	Arrêt précoce	Pas arrêt précoce	p-value
		Effectif - n (%)	Effectif n - (%)	
Population totale	82 (100)	43 (52%)	39 (48%)	
Albumine (médiane = 35,2g/l)	57 (69,5)	31 (54%)	26 (46%)	p = 0.0088
> 30 g/l	44 (54%)	21 (48%)	23 (52%)	
< 30 g/l	13 (16%)	10 (77%)	3 (13%)	
LDH (médiane = 202 UI/L)	52 (63,4)	25 (48%)	27 (52%)	p = 0.3645
N (135 - 214 UI/L)	49 (94,2)	25 (51%)	24 (49%)	
> N	3 (5,8)	0 (0%)	3 (100%)	
CRP (médiane = 16,2 mg/l)	16 (19,5)	9 (57%)	7 (43%)	p = 0,0164
< 15 mg/l	8 (9,8)	2 (25%)	6 (75%)	
> 15 mg/l	8 (9,8)	7 (91%)	1 (9%)	
Lymphocytes (médiane = 1,1G/L)	65 (79,3)	34 (52%)	31 (48%)	p = 0.6457
N (1,305 G/L)	25 (30,5)	12 (48%)	13 (52%)	
< N	40 (48,8)	22 (55%)	18 (45%)	
Hémoglobine (médiane = 12,35 g/l)	70 (85,4)	35 (50%)	35 (50%)	p = 0.0415
N (11,8 F) (13,4 H)	41 (50)	24 (59%)	17 (41%)	
< N	29 (35,4)	11 (38%)	18 (62%)	
PNN (médiane = 5,39 G/L)	69 (84,1)	34 (49%)	35 (51%)	p = 0.0003
N (6,503 G/L)	49 (60%)	16 (33%)	32 (77%)	
> N	20 (24%)	18 (86%)	3 (14%)	
Globules blancs (médiane = 7,68 G/L)	67 (81,7)	35 (52%)	32 (48%)	p = 0.0025
≤ N (4 - 10 G/L)	49 (60%)	20 (41%)	29 (59%)	
> N	18 (22%)	15 (83%)	3 (17%)	
DFG (médiane = 69,5 ml/min)	70 (85,4)	35 (50%)	35 (50%)	p = 0.2032
> 60 ml/min	42 (51%)	21 (50%)	21 (50%)	
< 60 ml/min	28 (34%)	14 (61%)	14 (39%)	

p-value from Mann-Whitney

Abréviations : PNN : Polynucléaires neutrophiles ; N : normales ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; CRP : protéine C réactives ; LDH : Lactate Déshydrogénase

C. Discussion

Dans cette étude rétrospective nous avons analysé 82 patients de plus de 70 ans afin de déterminer les facteurs prédictifs d'efficacité, de toxicité et d'arrêts précoces chez les patients âgés traités par nivolumab pour CBNPC.

1. Données de toxicité

a. Comparaison des toxicités aux données de la littérature.

Tableau 18 : Analyse de la fréquence des effets indésirables de notre étude, comparée à celle des études CheckMate 017/057 chez tous les patients sous nivolumab et les patients présentant des métastases hépatiques.

Immune related adverse effects (irAEs), n (%)	Étude n = 82				CheckMate - 017/057 n = 418 (63)	
	Tous les patients n (%)	Patients sans métastases hépatiques n = 63 n (%)	Patient avec métastases hépatiques n = 19 n (%)	p-value	Tous les patients n (%)	Patient avec métastases hépatiques n(%)
Cutanée	19 (23,2)	17 (27)	2 (10,5)	0,21	68 (16)	11 (12)
Digestive	24 (29,3)	21 (33,3)	3 (15,8)	0,16	38 (9)	9 (9)
Endocrinienne	16 (17,1)	13 (20,6)	3 (15,8)	0,75	36 (9)	5 (5)
Hépatique	7 (8,5)	7 (11,1)	1 (5,3)	0,67	24 (6)	10 (10)
Pulmonaire	11 (13,4)	9 (14,3)	2 (10,5)	1	19 (4)	5 (5)

Notre a permis de démontrer que la survenue de toxicité tous grades confondus est plus importante que dans la population des études CheckMate 017 et 057 (63). En effet au sein de la population de notre étude la fréquence de toxicité cutanée (23.2 vs 16), digestive (29.3 vs 9), endocrinienne (17.1 vs 9), et pulmonaire (13.4 vs 4) est plus importante. Étant donné ces résultats il est possible d'évoquer une plus grande toxicité dans la population âgée que dans la population jeune. Cependant dans les études phase III (comme CheckMate 017 et 057), les patients inclus sont hypersélectionnés. Pour exemple, seuls les patients ayant un indice de performance OMS inférieur ou égal à 1 étaient inclus dans les études CheckMate 017 et 057. Dans la pratique quotidienne, il n'existe pas de biais de sélection car « tous types » de patients sont traités, dont des patients avec plus de comorbidités et un moins bon état général que ceux des études de phase III.

Deux études se sont intéressées à l'utilisation du nivolumab dans le CBNPC chez les sujets âgés de 70 ans et plus, en prenant en compte les indices de performance supérieurs ou égaux à 2 : CheckMate-153 et CheckMate-171 (70) (71). Dans l'étude CheckMate-153, il n'y a pas de différence significative en matière de toxicité tous grades confondus et de grades supérieurs ou égaux à 3 entre les sujets de plus de 70 ans et ceux de moins de 70 ans : 11% de toxicité ≥ 3 pour les patients âgés de moins de 70 ans contre 13% pour les patients de plus de 70 ans (70). Dans l'étude CheckMate-171, aucune différence significative n'a été retrouvée en matière de nombre de toxicité tous grades et de grades supérieurs ou égaux à 3 entre les sujets âgés de plus de 70 ans (n = 279) et la totalité des sujets de l'étude (n = 809). En effet, il y a 3,5 % de toxicité de grade supérieur ou égale à 3 chez les sujets de plus de 70 ans contre 4,5 % dans la population d'étude (71).

b. Données de pharmacovigilance

Entre juillet 2015 et septembre 2016 le réseau de pharmacovigilance français a répertorié 280 effets indésirables induits par le nivolumab tous grades confondus, dont 91 (35,2%) concernant les sujets âgés de plus de 70 ans (médiane de ce groupe 74,7 ans). Entre les sujets âgés de plus de 70 ans et ceux de moins de 70 ans, il y a globalement les mêmes fréquences de toxicités avec 26% de toxicités pulmonaires chez les plus de 70 ans contre 20,3 % chez les moins de 70 ans. De même pour les toxicités endocriniennes (11,7 % vs 19,3%) (73).

c. Discussion des facteurs mis en évidence

i. Métastases hépatiques

Dans notre étude nous avons mis en évidence que la survenue de toxicité était moins importante chez les patients ayant des métastases hépatiques. L'étude CheckMate 017/057 ne montre pas de différence significative entre la population totale et le sous-groupe de patients présentant des métastases hépatiques. Dans notre étude, lors d'analyse en sous-groupes des toxicités en fonction des patients présentant ou non de métastases hépatiques il n'y a pas de différence significative concernant les toxicités cutanées (p = 0.21), digestives (p = 0.16), endocriniennes (p = 0.75), hépatiques (p = 0.67), pulmonaires (p = 1). La relation entre la présence de métastases hépatiques et la survenue de toxicités sous nivolumab ne semble pas y être décrite dans la littérature.

ii. IMC

Notre étude a permis de mettre en évidence que l'indice de masse corporelle influence la survenue de toxicité. Les toxicités sont davantage présentes chez le sujet ayant un IMC bas. La posologie utilisée dans notre cohorte de patients étant de 3 mg/kg toutes les deux semaines. D'après la monographie Canadienne le volume de distribution du nivolumab est de 8 litres (74). La prescription du nivolumab rapporté au poids a été beaucoup discutée. Actuellement, une remise en question de celle-ci a été réalisée au bénéfice de la prescription. En effet, dans la littérature la notion de « flat-dose » concernant la posologie est depuis peu très étudiée, c'est-à-dire une dose fixe pour tous les patients quelque soit le poids. En effet, Zaho et al. ont démontré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant l'efficacité et la tolérance du nivolumab administré à une posologie de 3 mg/kg toutes les deux semaines et à dose fixe de 240 mg toutes les deux semaines chez des patients atteints de CBNPC (n = 647), mélanome (n = 399) et carcinome rénal (n = 569). Cette étude a démontré l'absence de différence significative en termes de survie globale avec des HR proche de 1. De même pour le profil de tolérance qui montre qu'il n'y a pas de différence significative sur la survenue de toxicité avec des HR proche de 1 (75). Des IMC bas reflètent souvent une perte de poids liée à la progression de la maladie. Mesquita et al. ont démontré un lien entre la notion de sarcopénie et l'efficacité/toxicité de l'immunothérapie. En effet, la sarcopénie touche davantage les sujets âgés et les hommes (76). Dans l'étude d'Heidelberger et al. menée sur 68 patients atteints de mélanome traités par nivolumab et pembrolizumab, a été mis en évidence l'influence de la sarcopénie mesurée au moyen de la TDM sur la survenue de toxicité aiguë (77). L'influence de la sarcopénie dans la réponse à l'immunothérapie peut être expliquée par les cellules musculaires squelettiques qui jouent un rôle important dans la régulation de l'immunité notamment, dans les maladies auto-immunes. En effet, elles ont la caractéristique de se comporter comme des CPA et d'exprimer des CMH de type I et II (78). Leur contribution dans le circuit de l'immunité permet donc d'expliquer l'influence de la masse musculaire dans la réponse et la survenue de toxicité de l'immunothérapie.

2. Données d'efficacité

a. Discussion des facteurs mis en évidence sur l'efficacité du nivolumab

Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs influençant la progression de la maladie et la survenue de décès : l'absence de cisplatine dans les lignes an nivolumab et l'association au nivolumab d'une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP.

i. Association nivolumab + antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP

Dans notre étude, une SSP et une SG plus faibles sont significativement associées à la présence d'une antibiothérapie, corticothérapie ou IPP concomitantes au nivolumab.

L'influence d'une antibiothérapie sur la réponse clinique au nivolumab est évoquée dans la littérature notamment par le fait que celle-ci modifierait le microbiote intestinal lui-même impliqué dans l'immunité cellulaire. Dans une étude menée sur 72 patients atteints de CBNPC traités par nivolumab, l'influence de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinale et la réponse à l'immunothérapie a été démontrée. En effet la SG des patients n'ayant pas eu d'antibiotiques associés au nivolumab était de 13,4 mois contre 5,1 mois pour ceux ayant eu des antibiotiques associés. L'influence du microbiote intestinal a été mise en évidence par le dosage de la citrulline (marqueur de la barrière intestinale) et d'ADN bactérien dans le sang. La SSP des patients ayant un taux de citrulline élevé était de 7,9 mois contre 1,6 pour ceux ayant un faible taux de citrulline. De plus les patients ayant une antibiothérapie avaient un taux significativement plus faible de citrulline comparativement à ceux ne recevant pas d'antibiothérapie ($p=0.044$). Enfin la présence d'ADN bactérien (*Peptostreptococcae*, *Paludibaculum*, *Lewinella*) à l'initiation était liée à un bénéfice clinique (79). De plus, une étude menée par l'institut Gustave Roussy sur 153 patients sous immunothérapie traités pour le CBNPC ou cancer du rein avait déjà mis en évidence l'influence de la composition du microbiote intestinal dans l'efficacité du nivolumab. La présence de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dans la flore digestive qui était retrouvée chez les patients répondant le mieux à l'immunothérapie (80). Dans une autre étude menée par l'institut Gustave Roussy, l'influence de l'antibiothérapie a été mise en évidence sur 249 patients traités par immunothérapie pour des CBNPC ($n=140$), cancer du rein ($n=67$) et de la vessie ($n = 42$), où 28% de ces patients avaient reçu une antibiothérapie deux mois avant l'initiation jusqu'à un mois après le début du traitement. Dans ce groupe de patients, il a été mis en évidence l'impact négatif de l'antibiothérapie sur la SSP et SG .En effet, pour les patients atteints de CBNPC, la médiane de

la SSP était de 7,4 mois pour les patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques contre 4,3 mois. De même pour la SG avec une médiane de 15,3 mois pour les patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques contre 8,3 mois (81). Enfin, d'après Derosa et al. les chiffres donnés par l'institut Gustave Roussy semblent être confirmés. En effet dans une étude menée sur 239 patients atteints de CBNPC traités par immunothérapie, 48 patients soit 20% avaient reçu une antibiothérapie dans les 60 jours précédant l'initiation. Les antibiotiques le plus fréquemment rencontrés étaient les bêta-lactamines et les quinolones. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau de la réponse à l'immunothérapie entre les patients ayant reçu un antibiotique dans les deux mois précédents et ceux qui n'en ont pas reçu. Néanmoins il y a une différence significative au niveau de la SSP avec une médiane de 3,8 mois pour les patients sans antibiothérapie, contre 1,9 mois. Il n'y a pas de différence significative pour la SG avec une médiane de 24,6 mois contre 7,9 mois (82). De manière globale, ces résultats confirment donc que l'utilisation d'antibiotiques entraîne une dysbiose au niveau du microbiote intestinal affectant ainsi la réponse au nivolumab.

L'influence de la corticothérapie est due à ses effets immunosuppresseurs bien connus et par ailleurs largement utilisés en pratique clinique. Les corticoïdes ont donc été exclus lors des études CheckMate sur le nivolumab. Toutefois, au cours d'un traitement par nivolumab, des symptômes nécessitant un traitement par corticostéroïdes peuvent apparaître tels que les œdèmes cérébraux ou la gestion des effets secondaires invalidants (83). Une étude menée sur 210 patients atteints de CBNPC traité par nivolumab, a montré une diminution de la survie globale des patients ayant reçu une corticothérapie à un dosage de 10 mg d'équivalent prednisone concomitante au nivolumab au cours des 30 premiers jours (médiane SG = 4,3 vs 11 mois pour ceux n'ayant pas reçu de corticothérapie ($p = 0.006$)). Une diminution du nombre médian de cycles de nivolumab est à noter. En effet, cette médiane est de 2 pour les patients avec une corticothérapie contre un nombre médian de cycles de nivolumab égal à 5 pour ceux n'ayant pas reçu des corticoïdes (84). Dans une autre étude réalisée au sein de l'institut Gustave Roussy, évaluant l'impact de l'association d'une corticothérapie à l'immunothérapie sur 244 patients atteints de CBNPC, il a été mis en évidence une perte d'efficacité de l'immunothérapie. Parmi les 244 patients étudiés, 70 (27%) avaient une corticothérapie concomitante à leur immunothérapie, et parmi ces 70 patients, 19 avaient une dose d'équivalent prednisone supérieure à 20 mg/jour. La corticothérapie associée était principalement due à la présence de dyspnées (48%) et de métastases cérébrales (15%). La dose médiane journalière était de 16,25 mg d'équivalent prednisone. Au niveau de la SSP, une médiane de 1 mois pour les patients

ayant une dose supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone contre 3 mois chez les patients ayant une dose inférieure à 20 mg/j. De même pour la SG, la médiane est de 3 mois contre 10 mois. Enfin la présence d'une corticothérapie supérieure à 20 mg/j était significativement associée à une évolution de la maladie (85).

Enfin, concernant l'implication des inhibiteurs de pompe à protons (IPP) dans l'efficacité du nivolumab, l'hypothèse la plus probable serait qu'au même titre que les antibiotiques, les IPP entraînent une modification du microbiote intestinal (86). Dans une étude réalisée sur 140 patients atteints de mélanome traités par nivolumab et ipilimumab, il a été observé que les patients ayant des IPP (n=68) avaient un taux de réponse diminué de moitié, une SSP et une SG diminuées par rapport à ceux qui n'en avaient pas. L'hypothèse évoquée au cours de cette étude est que l'utilisation d'IPP entraînerait un état inflammatoire qui ne serait pas propice à l'efficacité du nivolumab et de l'ipilimumab (87).

Compte tenu de ces résultats, il est à noter que le nivolumab est sujet à des interactions médicamenteuses pouvant impacter sur son efficacité. C'est le cas dans notre étude notamment avec les antibiotiques, les corticoïdes et les IPP. De ce fait le pharmacien possède un rôle charnière dans la prévention de ces interactions pouvant avoir lieu. En effet lors de la validation pharmaceutique d'une cure de nivolumab, il serait judicieux de rechercher la présence d'une antibiothérapie en cours ou arrêtée de moins de 2 mois, d'une corticothérapie concomitante et l'utilisation d'IPP. Aujourd'hui l'impact d'une antibiothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie n'est plus à prouver, mais il n'y a pas encore de recommandations quant à leur association. En ce qui concerne la corticothérapie, une dose de 10 mg d'équivalent Prednisone est tolérée en association avec l'immunothérapie. Cette restriction est retrouvée sous forme de précautions d'emploi dans les RCP du nivolumab. Cependant certains patients peuvent avoir des doses plus importantes de corticoïdes pour lesquels il n'est pas judicieux d'initier l'immunothérapie. De même pour ces patients, il est préférable de respecter la cinétique de décroissance de la corticothérapie et de décaler les cures d'immunothérapie afin d'optimiser son efficacité. En effet en pratique courante, la décroissance lente et progressive de la corticothérapie haute dose est peu respectée de manière à instaurer au plus vite l'immunothérapie. Toutes ces dispositions s'inscrivent dans la démarche de bon usage du médicament afin d'éviter des prescriptions chez des patients potentiellement non répondeurs. Enfin ceci s'inscrit aussi dans un souci financier où le pharmacien vérifie la pertinence de la prescription compte tenu des facteurs discutés précédemment afin de minimiser les dépenses de santé. Au sein de l'Institut Sainte Catherine, des consultations pharmaceutiques sont

effectuées lors de toute initiation d'immunothérapie afin de rechercher dans un premier lieu des traitements tels que ceux cités, pouvant interagir avec l'immunothérapie. Lors de ces consultations, le pharmacien explique les potentiels effets indésirables pouvant être rencontrés avec l'immunothérapie et leur gestion.

ii. Utilisation de cisplatine dans les lignes précédant le nivolumab

De plus, au cours de notre étude, un traitement préalable par une ligne de chimiothérapie à base de cisplatine était associé à une SSP et SG plus longues. Dans la littérature il n'existe pas d'étude qui retrouve une meilleure SSP ou SG sous nivolumab, chez des patients ayant reçu une première ligne de cisplatine. Cependant, en routine, le sel de platine utilisé en première intention est le cisplatine chez les patients dont l'état de santé le permet. Chez les patients plus fragiles, il est difficile d'introduire en première ligne un traitement par cisplatine, car celui-ci est très agressif, on lui préfère alors le carboplatine. Le cisplatine d'emblée pourrait être le reflet de patient en bon état général tandis qu'un traitement par carboplatine pourrait être le reflet de patient plus fragile.

b. Efficacité du nivolumab : données de la littérature CheckMate 017/057 et 153/171 – méta-analyse

Dans notre étude, la médiane de la SSP est de 3,5 mois (1,9 -7,4) et celle de la SG est de 11,3 mois (7,4 – 30) ce qui est comparable aux médianes de survies respectives des patients sous nivolumab des études CheckMate 017/057 : 2,56 mois (2,2 – 3,48) et 11,1 mois (3,15 – 4,21) (63). L'âge médian de notre cohorte de patients étant de 75 ans , celle des CheckMate 017 et 057 sont respectivement 62 ans avec 8% de patient âgé de 75 ans et plus dans le groupe nivolumab (6) et 61 ans avec seulement 7% de patient âgé de 75 ans et plus dans le groupe sous nivolumab (7).

Deux études se sont intéressées à l'utilisation du nivolumab dans le CBNPC chez les sujets âgés de 70 ans et plus en prenant en compte les indices de performance supérieurs ou égaux à 2 : CheckMate-171 et CheckMate-153.

Dans l'étude CheckMate-153, 40% de la population est âgée de 70 ans et plus. La population d'étude est divisée en 2 groupes en fonction de l'âge : supérieur ou inférieur à 70 ans. L'analyse de la SG n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes avec une médiane de SG de 9,4 mois pour le groupe ayant un âge inférieur à 70 ans et 10,3 mois pour l'autre groupe. Les taux de SG à un an sont respectivement de 43 et 45% (70). Dans l'étude

CheckMate-171, 34% de la population est âgée de 70 ans et plus. Dans cette étude les données du groupe de patient ayant un âge supérieur ou égal à 70 ans sont comparées aux données de toute la population d'étude. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes au niveau de la SG avec des médianes de 9,9 mois et 11,2 mois pour chacun des groupes (71). De plus, une méta-analyse de neuf essais cliniques de phase III (4725 patients) dans différents types de cancers, (mélanome, CBNPC, carcinome rénal et cancer de la prostate) sur différentes immunothérapies (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab et tremelimumab) a comparé l'efficacité entre sujets jeunes et âgés. Aucune différence significative n'a été observée sur la SG entre les sujets jeunes et âgés. En effet, sur les 4725 patients dichotomisés entre sujets d'âge supérieur ou inférieur à 70 ans, les HR (Hazard ratio) ne présentaient pas de différence significative ($p=0,96$) (88).

Les résultats de notre étude vont dans les sens des données de la littérature ci-dessus, puisqu'il ne semble pas y avoir de différence significative d'efficacité entre les sujets jeunes et âgés. Cependant qu'en est-il de la question de l'immunosénescence ?

c. L'immunosénescence

Dans les différentes études, les données de survie sont comparables malgré la différence d'âge. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle l'immunosénescence impacterait l'efficacité de l'immunothérapie n'est pas vérifiée dans notre travail.

Avec l'âge, la capacité du système immunitaire à répondre à un stimulus est de moins bonne qualité, il s'agit alors du vieillissement du système immunitaire, à savoir, l'immunosénescence (89). Celle-ci passe par une phase de détérioration et de modifications du SI touchant autant l'immunité innée qu'adaptative (90).

À l'origine de ce phénomène, il a été évoqué avec l'âge une diminution de LT CD8 ainsi que de leur TCR associée à une modification des LT naïfs avec un raccourcissement des télomères, une diminution des capacités de transformation en LT effecteurs à activités cytotoxiques, et diminution de production de cytokines (91). Parallèlement à cette diminution de LT naïfs, il est noté chez les sujets âgés une accumulation de LT mémoires ayant pour caractéristique l'absence du marqueur CD28 lié au vieillissement. Ceci ayant pour conséquence l'impossibilité d'activation en LT effecteurs, ainsi qu'une résistance à l'apoptose (92) (93). Enfin parmi les sujets âgés, il a été constaté une proportion plus importante de cancers chez les sujets ayant un

faible taux de LT CD8 naïfs circulants, de monocytes et de lymphocytes (94). La théorie de l'immunosénescence n'est donc pas vérifiée dans ce travail.

3. Arrêts précoces

Les arrêts précoces ont souvent été rapprochés dans la littérature de la notion d'hyperprogression.(96) Depuis l'introduction des immunothérapies dans les stratégies thérapeutiques, différents modèles de progression ont été décrits ce qui a entraîné de nouvelles méthodes d'évaluation RECIST (95). Il n'y a pas de définition précise de l'hyperprogression. En effet dans la littérature plusieurs définitions existent, mais en ce qui concerne le CBNPC, d'après Ferrara et al. l'hyperprogression se base sur les critères RECIST 1.1 et se définit par une progression de la maladie avant le premier contrôle d'imagerie (TEP-scan) accompagné d'une croissance tumorale de plus de 50% (97).

a. Ligne d'instauration du nivolumab

Dans notre étude, l'initiation du nivolumab en deuxième ligne par rapport à la troisième ou quatrième ligne était un facteur de risque d'arrêts précoces de l'immunothérapie. Dans la littérature une étude a mis en évidence l'influence des traitements antérieurs à l'immunothérapie, mais pas le nombre de lignes de traitements préalables. En effet cette étude portant sur 303 patients atteints de CBNPC, l'analyse des patients arrêtant le nivolumab avant 2 injections a mis en évidence que ceux ayant eu un traitement antérieur au nivolumab pendant une courte durée étaient plus susceptibles d'être réfractaires au nivolumab par rapport aux patients ayant eu un traitement antérieur au nivolumab de plus longue durée (96). Cela peut s'expliquer par le fait que les tumeurs chimiorésistantes sont plus agressives et pourraient être immuno-résistantes (96). De plus, l'utilisation du nivolumab en troisième ligne ne se fait plus aujourd'hui, notamment depuis la preuve de sa supériorité sur le docétaxel dans les études CheckMate 017 et 057. En effet son utilisation en troisième ligne se faisait essentiellement durant l'ATU du nivolumab en 2015. Depuis l'attitude des cliniciens sur l'utilisation du nivolumab a changé, notamment sur sa prescription en deuxième ligne avant le Docétaxel. Un plus grand nombre d'arrêts précoces en deuxième ligne peut s'expliquer par le fait que lorsque les patients vont mal tolérer ou présenter des progressions en deuxième ligne sous nivolumab, les cliniciens auront une autre option thérapeutique après le nivolumab. Cependant lorsque celui-ci se trouve en troisième ligne ou quatrième ligne, les cliniciens vont avoir tendance à laisser l'immunothérapie

malgré les progressions, ou suspendre le traitement, car il n'y a plus d'option thérapeutique disponible.

b. OMS

Dans notre étude, un indice de performance OMS supérieur ou égal à 2 est associé à la survenue d'arrêts précoces. Dans la littérature, cette donnée a été rapportée dans une étude portant sur 303 patients atteints de CBNPC, où les patients avec un OMS supérieur ou égal à 2 avaient plus fréquemment un nombre de cure inférieur ou égal à 2 (42% vs 19%) (96). Lors de l'analyse des courbes de SSP (figure 22) et de SG (figure 23) en fonction de l'OMS dans la population de notre étude, l'influence de l'indice de performance n'apparaît que sous forme de tendance ($p = 0,07$ et $p = 0,08$ respectivement). En effet concernant la SSP nous avons une médiane de 4 mois pour les patients dont l'OMS est inférieure à 2 contre 1,9 mois pour ceux ayant un OMS supérieur ou égale à 2 ($p = 0,07$). Pour la SG, nous avons une médiane de 14,6 mois pour les patients avec un OMS inférieur à 2 contre 4,5 mois pour ceux ayant un OMS supérieur ou égale à 2 ($p = 0,08$). Peut-être que la tendance à une moindre SSP et SG est liée aux arrêts précoces dans la mesure où la majorité des arrêts précoces sont dus à une progression. Cependant nous n'avons pas pris en compte les arrêts précoces dans les études de survie, car nous avons a priori considéré les arrêts précoces comme un critère de jugement et non comme une variable de jugement.

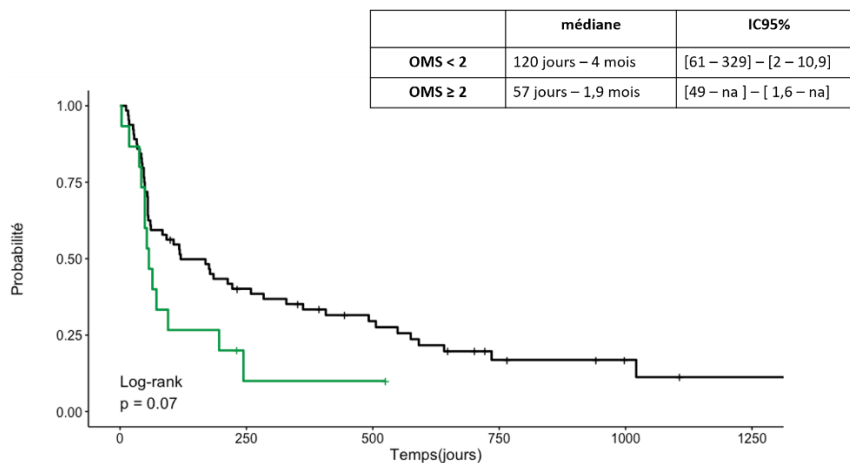


Figure 22 : Survie sans progression en fonction de l'OMS $p = 0,07$ (Test du Log-rank)

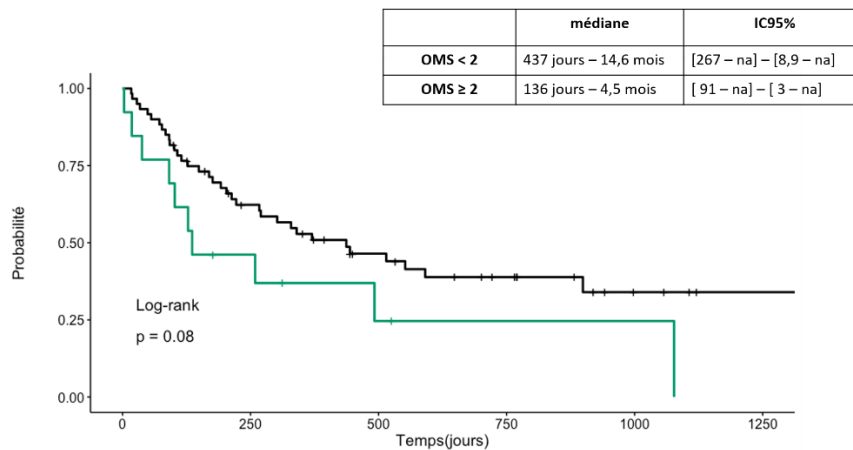


Figure 23 : Survie globale en fonction de l’OMS $p = 0,08$ (Test du Log-rank)

Dans la littérature, l’impact de l’OMS sur la SSP est très souvent décrit, notamment chez les patients ayant une OMS supérieur ou égal à 2, qui ont une SSP moins longue que ceux ayant un OMS inférieur à 2. Dans une étude menée sur 201 patients cherchant à mettre en évidence des facteurs influençant le bénéfice clinique du nivolumab, il a été montré que les patients ayant un OMS supérieur ou égal à 2 avaient une plus faible SSP (98). De plus, une autre étude menée sur 175 patients atteints de CBNPC traités par nivolumab, a montré qu’un indice de performance OMS supérieur ou égal à 2 était associé à une baisse de la survie globale, de la survie sans progression et de l’efficacité du nivolumab (99). En effet, il est décrit que les patients ayant un indice OMS élevé vont avoir tendance à plus mal tolérer les traitements contre le cancer (100). De plus, il a été décrit une fréquence plus importante de complications et d’exacerbation de la maladie chez les patients atteints de CBNPC avec un OMS supérieur ou égal à 2 (101). Le nivolumab étant en deuxième ligne, le traitement de première intention est une combinaison de deux chimiothérapies dont un sel de platine susceptible d’entraîner chez les patients des complications. L’instauration du nivolumab en deuxième ligne sera d’autant plus mal tolérée pour les patients ayant un OMS élevé. Ce résultat souligne l’importance de l’évaluation de l’état général des patients avant de prescrire des immunothérapies telles que le nivolumab.

4. Données biologiques : globules blancs, polynucléaires neutrophiles, CRP, albumine et DFG.

L'analyse statistique des données biologiques ne reposant que sur des analyses univariées, leur puissance n'est pas aussi forte que les analyses d'efficacité et d'arrêts précoces faites en multivarié. Néanmoins, nous pouvons discuter ces résultats.

Nous avons mis en évidence que le taux de globules blancs, de polynucléaires neutrophiles et de CRP étaient significativement associés à l'efficacité du nivolumab. En effet, un taux de CRP élevé, une polynucléose à l'initiation sont souvent retrouvés chez les patients pour lesquels le traitement est moins efficace. Parallèlement, dans une étude menée sur 175 patients atteints de CBNPC traités par nivolumab il a été mis en évidence qu'un ratio de polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes (NLR) supérieur ou égal à 5 était associé à une moins bonne efficacité du nivolumab (102). Cela peut s'expliquer par le fait que ce ratio est un marqueur de l'inflammation (103) et que l'inflammation est liée à l'efficacité du nivolumab (102). De plus, il est décrit que le taux de polynucléaires neutrophiles est le reflet de la masse tumorale et qu'un taux élevé pourrait être le témoin d'infiltration tumorale, qui sont tous deux des facteurs de mauvais pronostic quant au devenir de la maladie (104). D'après Nakamura et al, le taux de CRP est un marqueur pronostic dans le traitement du mélanome par nivolumab (105). Enfin, dans une étude faite sur 124 patients atteints de CBNPC traités par nivolumab, il a été montré qu'un taux de CRP élevé à l'initiation était significativement associé à une SSP et SG plus courte. En effet la médiane de la SSP est de 1,8 mois pour les patients ayant un taux de CRP supérieur ou égale à 1 mg/dl contre 4 mois chez ceux ayant un taux inférieur à 1 mg/dl. De même pour la SG avec une médiane de 7,8 mois pour les patients ayant un taux supérieur ou égal à 1 mg/dl contre une médiane non atteinte (106). L'hypothèse soulevée de la moindre efficacité de l'immunothérapie chez les patients avec une CRP haute serait qu'un taux élevé de CRP entraîne une production accrue d'interleukine-6 (IL-6) par les cellules tumorales et les cellules environnantes. Un taux d'IL-6 élevé favorise la croissance des cellules tumorales et serait le témoin d'un pronostic défavorable chez les patients atteint de cancer du poumon (107). De plus, l'efficacité est plus importante pour les patients ayant un DFG inférieur à 60 ml/min, l'influence du débit de filtration glomérulaire sur l'efficacité n'est pas évoquée dans la littérature. La clairance du nivolumab est de 7,9 ml/ min (74), un défaut d'élimination entraîne un surdosage. Le défaut d'élimination du nivolumab entraîne une augmentation de son action et donc de son efficacité, en effet le taux de DFG à une tendance à être significative au regard de l'efficacité du nivolumab dans notre cohorte de patients ($p = 0.06$). Enfin apparaît aussi le

taux d'albumine comme paramètre pouvant être associé à la survenue d'arrêts précoces. Il a été montré dans une étude sur 201 patients atteints de CBNPC traité par nivolumab, l'influence du ratio CRP/albumine $> 0,3$ dans la survenue d'arrêt et de mort précoce (108). L'influence de ce ratio est notamment expliquée par le fait qu'il s'agisse d'un marqueur de l'inflammation dans le CBNPC (109).

D. Limites de notre étude

Notre étude comporte plusieurs limites.

Premièrement, nos résultats sur les données d'efficacité et de toxicité du nivolumab dans notre cohorte de patients manquent de puissance statistique en raison du faible nombre de patients et du caractère monocentrique de notre étude ($n = 82$). Il faudrait faire une étude sur un plus grand échantillon et de manière prospective pour pouvoir vérifier nos résultats, comme dans les études de phase III, avec une cohorte importante de patients sélectionnés et homogènes débouchant sur des analyses statistiques très robustes.

Deuxièmement le caractère rétrospectif de cette étude constitue la principale limite. En effet, lors de l'étude des données cliniques et biologiques nous avons été confrontés à des limites, notamment en ce qui concerne les données de réponse au traitement et des grades des toxicités rencontrés. C'est donc pour cela que nous avons utilisé la survie sans progression et survie globale comme critère d'efficacité et que nous n'avons pas répertorié dans notre base de données le grade des toxicités. De même pour l'étude des données biologiques. Bien que la plupart des bilans biologiques se font au sein de l'institut, certains se faisaient dans d'autres laboratoires privés auxquels nous n'avions pas accès. Ces données cliniques et biologiques manquantes ont posé un problème au cours de notre étude, notamment au niveau des régressions logistiques multivariées dans l'analyse statistique.

Enfin, le suivi des patients était parfois incomplet ce qui peut réduire la puissance statistique de notre analyse.

CONCLUSION

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par le cancer dans le monde. Le principal facteur de risque reste le tabac. L'arrivée de thérapie innovante telle que l'immunothérapie antitumorale a permis d'élargir l'arsenal thérapeutique, notamment avec le nivolumab. Cependant son utilisation chez les sujets âgés a très peu été étudiée lors des études pivots CheckMate 017 et 057. Une étude rétrospective de l'utilisation du nivolumab a été réalisée entre le 1^{er} février 2015 et le 30 décembre 2018 sur les données de toxicité, d'efficacité et d'arrêts précoces chez le sujet âgé.

L'analyse des données de toxicité révèle une fréquence plus importante dans notre population comparativement aux données des études pivots avec notamment des fréquences de toxicité cutanée (23.2 vs 16), digestive (29.3 vs 9), endocrinienne (17.1 vs 9), et pulmonaire (13.4 vs 4) plus importante. De plus notre étude a permis de mettre en avant qu'un IMC faible pouvait être lié à la survenue de toxicité ($p = 0,05$), de même que les patients présentant des métastases hépatiques étaient moins fréquemment exposés aux toxicités ($p = 0,03$).

L'analyse des données d'efficacité est comparable aux données des études pivots notamment avec des médianes de SSP (3,5 mois vs 2,56 mois) et de SG (11,3 mois vs 11,1 mois) globalement équivalentes. L'analyse multivariée des données de survie met en évidence différents paramètres pouvant influencer la réponse au nivolumab : il ressort de cette étude plusieurs facteurs influençant la SSP et la SG : l'utilisation de cisplatine dans les cures précédant le nivolumab apparaît comme un facteur protecteur de progression (HR = 0.36 ; IC95%=0.2 – 0.66 ; $p < 0.001$) ainsi que de décès (HR = 1.97 ; IC95%=0.91 – 4.28 ; $p=0.085$). De même, l'absence d'association d'une antibiothérapie, corticothérapie et/ou IPP au nivolumab ressort comme un facteur protecteur de progression (HR = 0.52, IC95% : 0.37 – 1.05, $p = 0.04$) et de décès (HR = 0.56, IC95% : 0.3 – 1.05, $p = 0.07$).

Concernant les arrêts précoces, l'analyse multivariée révèle que le nivolumab en 2^{ème} ligne est un facteur de risque d'arrêt précoce (HR = 5.68 ; IC95% = 1.23-32.46 ; $p = 0.034$), au même titre qu'un indice de performance supérieur ou égal à 2 (HR = 4.87 ; IC95% = 1.29 – 24.6 ; $p = 0.03$). Néanmoins, l'utilisation de cisplatine dans les cures précédant le nivolumab apparaît comme un facteur protecteur d'arrêts précoces (HR = 0.37 ; IC95%=0.14 – 1.06 ; $p = 0.05$).

De plus, certains facteurs biologiques tels qu'un taux de CRP ($p = 0,0281$), de globules blancs ($p = 0,0003$) et de polynucléaires neutrophiles ($p = 0,0002$) élevé à l'initiation du nivolumab

sont associés à une moins bonne réponse au nivolumab ainsi qu'à plus d'arrêts précoces. Un DFG inférieur ou égal à 60 ml/min ($p = 0,06$) est associé à une meilleure réponse au nivolumab. Enfin, un faible taux d'albumine ($p = 0.0088$), est associé à la survenue d'arrêts précoces.

En conclusion, notre étude a permis de dégager un profil de toxicité plus important chez les sujets âgés comparé aux données de toxicité de sujets des études pivots et semble dégager chez ces patients plusieurs marqueurs prédictifs de réponse et de toxicité sous nivolumab. En ce qui concerne les données d'efficacité chez le sujet âgé, celles-ci sont comparables à celles des essais cliniques. Néanmoins il est à noter que certains paramètres clinico-biologiques peuvent influencer la réponse au nivolumab.

Références bibliographiques :

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* févr 2016;66(1):7- 30.
2. DP_Cartographie_des_depenses_et_des_pathologies.pdf [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Cartographie_des_depenses_et_des_pathologies.pdf
3. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 27 nov 2014;515(7528):568- 71.
4. KEYTRUDA (pembrolizumab. :26.
5. opdivo-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
6. 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.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627- 39.
8. Versteeg KS, Konings IR, Lagaay AM, van de Loosdrecht AA, Verheul HMW. Prediction of treatment-related toxicity and outcome with geriatric assessment in elderly patients with solid malignancies treated with chemotherapy: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2014;25(10):1914- 8.
9. Patris S. [Polymedication among elderly patients Preventing drug related problems and inappropriate medication]. *J Pharm Belg.* sept 2016;(3):4- 9.
10. L'Institut publie L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019) - Actualités [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>
11. Le cancer en France métropolitaine : projections d'incidence et de mortalité par cancer en 2017 [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: [/liste-des-actualites/le-cancer-en-france-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017](#)
12. Bigot F, Verlingue L, Staudacher L, Jouveshomme S, Beuzelin C, Jagot J-L, et al. Évolution épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire en France et en Europe. *Rev Mal Respir Actual.* 1 sept 2013;5(5):321- 4.
13. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=31

14. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
15. Cheng T-YD, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016;11(10):1653- 71.
16. Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>
17. 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.
18. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=10> [Internet]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=10>
19. Définition classification TNM [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
20. Souquet PP-J. GROUPE DE TRAVAIL CBNPC. 2017;49.
21. Wynder EL. Tobacco as a cause of lung cancer: some reflections. *Am J Epidemiol*. 1 nov 1997;146(9):687- 94.
22. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2015;26(4):779- 86.
23. Bailey-Wilson JE, Sellers TA, Elston RC, Evens CC, Rothschild H. Evidence for a major gene effect in early-onset lung cancer. *J La State Med Soc Off Organ La State Med Soc*. avr 1993;145(4):157- 62.
24. Sinha R, Kulldorff M, Swanson CA, Curtin J, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. *Cancer Res*. 15 juill 2000;60(14):3753- 6.
25. Haldorsen T, Martinsen JI, Kjærheim K, Grimsrud TK. Adjustment for tobacco smoking and alcohol consumption by simultaneous analysis of several types of cancer. *Cancer Causes Control CCC*. 2017;28(2):155- 65.
26. Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: acceptable morbidity and mortality, expected results and quality control. *Surg Oncol*. déc 2002;11(4):263- 6.
27. Traitements du cancer du poumon non à petites cellules - Société canad [Internet]. www.cancer.ca. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/treatment/?region=on>

28. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP - Ref: RECOKBRNONPETCEL15 [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>
29. Käsmann L, Niyazi M, Blanck O, Baues C, Baumann R, Dobiach S, et al. Predictive and prognostic value of tumor volume and its changes during radical radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer: A systematic review. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2018;194(2):79- 90.
30. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax.* avr 2015;70(4):359- 67.
31. Liao B-C, Lin C-C, Lee J-H, Yang JC-H. Optimal management of EGFR-mutant non-small cell lung cancer with disease progression on first-line tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer Amst Neth.* 2017;110:7- 13.
32. Nadal E, Massuti B, Dómine M, García-Campelo R, Cobo M, Felip E. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: insights from long-term survivors. *Cancer Immunol Immunother CII.* mars 2019;68(3):341- 52.
33. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
34. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
35. CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf.
36. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf
37. CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16457_TECENTRIQ_CBNPC_PIC_INS_Avis2_CT16457.pdf
38. CT-17432_IMFINZI_PIC_INS_Avis2_CT17432.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17432_IMFINZI_PIC_INS_Avis2_CT17432.pdf
39. Reck M, Borghaei H, O'Byrne KJ. nivolumab plus ipilimumab in non-small-cell lung cancer. *Future Oncol Lond Engl.* 8 mai 2019;

40. Groh V, Rhinehart R, Randolph-Habecker J, Topp MS, Riddell SR, Spies T. Costimulation of CD8 α T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells. *Nat Immunol.* mars 2001;2(3):255- 60.
41. Schleinitz N, Dignat-George F, Sampol J, Harlé J-R, Vivier E. Les cellules natural killer. /data/revues/03389898/20020341/02801780/ [Internet]. 26 nov 2008 [cité 10 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/191114>
42. Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. *médecine/sciences.* janv 2003;19(1):43- 53.
43. Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *médecine/sciences.* 1999;15(8- 9):931.
44. Pardoll DM. Cancer vaccines. *Nat Med.* mai 1998;4(5 Suppl):525- 31.
45. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell.* 26 mai 2000;101(5):455- 8.
46. Chouaib S, Asselin-Paturel C, Mami-Chouaib F, Caignard A, Blay JY. The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction. *Immunol Today.* oct 1997;18(10):493- 7.
47. Ibrahim EC, Guerra N, Lacombe MJ, Angevin E, Chouaib S, Carosella ED, et al. Tumor-specific up-regulation of the nonclassical class I HLA-G antigen expression in renal carcinoma. *Cancer Res.* 15 sept 2001;61(18):6838- 45.
48. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565- 70.
49. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* nov 2002;3(11):991- 8.
50. Guillebon E de, Tartour E. Immunité antitumorale (mécanismes, immunoediting, immunosurveillance). *Oncologie* [Internet]. 2015 [cité 11 juill 2019];17. Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1007/s10269-015-2542-z>
51. Olive D, le Thi S, Xerri L, Hirsch I, A. Nunès J. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences.* oct 2011;27(10):842- 9.
52. Larsen M, Appay V, Sauce D. Influence de PD-1 sur la synapse immunologique - Une facette de la régulation immunitaire ? *médecine/sciences.* 1 déc 2013;29(12):1080- 2.
53. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *MISE AU POINT.* 2018;6.
54. http://www.crio-immunotherapie.com/comprendre_immuno.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.crio-immunotherapie.com/comprendre_immuno.pdf
55. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>

56. CT-16847_OPDIVO_PIS_RCP_Avis1_CT16847.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16847_OPDIVO_PIS_RCP_Avis1_CT16847.pdf
57. VIDAL - OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/opdivo-157963-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm
58. Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment. nov 2018 [cité 11 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-01981595>
59. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119- 42.
60. Minkis K, Garden BC, Wu S, Pulitzer MP, Lacouture ME. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* sept 2013;69(3):e121-128.
61. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* avr 2014;21(2):371 - 81.
62. Marchand L, Thivolet A, Dalle S, Chikh K, Reffet S, Vouillarmet J, et al. Diabetes mellitus induced by PD-1 and PD-L1 inhibitors: description of pancreatic endocrine and exocrine phenotype. *Acta Diabetol.* avr 2019;56(4):441 - 8.
63. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 avr 2018;29(4):959 - 65.
64. Porcu M, De Silva P, Solinas C, Battaglia A, Schena M, Scartozzi M, et al. Immunotherapy Associated Pulmonary Toxicity: Biology Behind Clinical and Radiological Features. *Cancers.* 5 mars 2019;11(3).
65. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev.* avr 2016;45:7 - 18.
66. Les inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité - PDF [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/59196148-Les-inhibiteurs-des-points-de-contrôle-de-l-immunité.html>
67. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2017;35(35):3924- 33.

68. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 2017;376(25):2415- 26.
69. Borghaei H, Hellmann MD, Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Reck M, O'Byrne KJ, et al. nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):9001- 9001.
70. Spigel D, Schwartzberg L, Waterhouse D, Chandler J, Hussein M, Jotte R, et al. P3.02c-026 Is nivolumab Safe and Effective in Elderly and PS2 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153. *J Thorac Oncol.* janv 2017;12(1):S1287- 8.
71. 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 12 juill 2019];28(suppl_5). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380.006/4109361
72. NHIS - Adult Tobacco Use - Glossary [Internet]. 2019 [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm
73. Sabatier R, Nicolas E, Paciencia M, Jonville-Béra A-P, Madroszyk A, Cecile M, et al. nivolumab in routine practice for older patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Geriatr Oncol.* sept 2018;9(5):494- 500.
74. nivolumab_Stratégie posologique.pdf [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: http://www.pgtm.org/documentation/FSW/nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf
75. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 août 2017;28(8):2002- 8.
76. Mesquita AF, Silva EC da, Eickemberg M, Roriz AKC, Barreto-Medeiros JM, Ramos LB. Factors associated with sarcopenia in institutionalized elderly. *Nutr Hosp.* 30 mars 2017;34(2):345- 51.
77. Heidelberger V, Goldwasser F, Kramkimel N, Jouinot A, Huillard O, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenic overweight is associated with early acute limiting toxicity of anti-PD1 checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Invest New Drugs.* 2017;35(4):436- 41.
78. Afzali AM, Müntefering T, Wiendl H, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle cells actively shape (auto)immune responses. *Autoimmun Rev.* mai 2018;17(5):518- 29.
79. Ouaknine Krief J, Helly de Tauriers P, Dumenil C, Neveux N, Dumoulin J, Giraud V, et al. Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 10 juill 2019;7(1):176.

80. Les antibiotiques perturbent l'efficacité de l'immunothérapie [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017 [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-antibiotiques-perturbent-lefficacite-de-limmunotherapie/29901/>
81. 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.
82. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juin 2018;29(6):1437- 44.
83. guideesmo.pdf [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <http://www.oncologie-gentilly.com/pdf/guideesmo.pdf>
84. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with nivolumab. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2018;13(11):1771- 5.
85. Martínez Bernal G, Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Planchard D, Remon Masip J, et al. 1323P Baseline corticosteroids (CS) could be associated with absence of benefit to immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Ann Oncol* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 2 août 2019];28(suppl_5). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx380.025/4109380
86. Efficacy of PD-1/PD-L1 therapy: Do proton pump inhibitors affect the outcome? | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.5_suppl.208
87. PPIS Therapy Negatively Impacts the Efficacy of nivolumab | ESMO [Internet]. [cité 2 août 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Oncology-News/Proton-Pump-Inhibitor-Therapy-Negatively-Impacts-the-Efficacy-of-nivolumab-Plus-Ipilimumab-Combination-Treatment-in-Melanoma>
88. 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.
89. Lang PO, Aspinall R. Immunosenescence and herd immunity: with an ever-increasing aging population do we need to rethink vaccine schedules? *Expert Rev Vaccines*. févr 2012;11(2):167- 76.
90. Aspinall R, Pitts D, Lapenna A, Mitchell W. Immunity in the elderly: the role of the thymus. *J Comp Pathol*. janv 2010;142 Suppl 1:S111-115.
91. Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, Hernández A, Gutiérrez E, Rodríguez-Méndez M del M, Ordoñez A, et al. Age-related deregulation of naive T cell homeostasis in elderly humans. *Age*. juin 2011;33(2):197- 207.
92. Effros RB. Role of T lymphocyte replicative senescence in vaccine efficacy. *Vaccine*. 8 janv 2007;25(4):599- 604.

93. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, Thompson J, Strindhall J, Löfgren S, et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mai 2005;60(5):556- 65.
94. Briceño O, Lissina A, Wanke K, Afonso G, von Braun A, Ragon K, et al. Reduced naïve CD8+ T- cell priming efficacy in elderly adults. *Aging Cell*. févr 2016;15(1):14- 21.
95. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143- 52.
96. Costantini A, Fallet V, Corny J, Friard S, Chouaid C, Duchemann B, et al. nivolumab-refractory patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. avr 2019;130:128- 34.
97. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 1 nov 2018;4(11):1543- 52.
98. Taniguchi Y, Tamiya A, Isa S-I, Nakahama K, Okishio K, Shiroyama T, et al. Predictive Factors for Poor Progression-free Survival in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with nivolumab. *Anticancer Res*. 2017;37(10):5857- 62.
99. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1 avr 2017;106:1- 7.
100. West H (Jack), Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 1 oct 2015;1(7):998- 998.
101. Kanai O, Fujita K, Okamura M, Nakatani K, Mio T. Severe exacerbation or manifestation of primary disease related to nivolumab in non-small-cell lung cancer patients with poor performance status or brain metastases. *Ann Oncol*. 1 juill 2016;27(7):1354- 6.
102. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017;106:1- 7.
103. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5- 14.
104. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. *Semin Cancer Biol*. 1 juin 2013;23(3):200- 7.
105. Nakamura Y, Kitano S, Takahashi A, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanese K, et al. nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget*. 22 nov 2016;7(47):77404- 15.

106. Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, Mikubo M, Kondo C, Shimizu J, et al. Predictive clinical parameters for the response of nivolumab in pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 7 oct 2017;8(61):103117- 28.
107. Tang H, Bai Y, Shen W, Zhao J. [Research progress on interleukin-6 in lung cancer]. *Zhejiang Xue Xue Bao Yi Xue Ban J Zhejiang Univ Med Sci*. 25 déc 2018;47(6):659- 64.
108. Inoue T, Tamiya M, Tamiya A, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, et al. Analysis of Early Death in Japanese Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated With nivolumab. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):e171- 6.
109. Zhang F, Ying L, Jin J, Chen K, Zhang N, Wu J, et al. The C-reactive protein/albumin ratio predicts long-term outcomes of patients with operable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 31 janv 2017;8(5):8835- 42.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.