



HAL
open science

Interaction entre les traitements par immunothérapie et radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un cancer bronchique non à petites cellules

Solène Chaleat

► **To cite this version:**

Solène Chaleat. Interaction entre les traitements par immunothérapie et radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un cancer bronchique non à petites cellules. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02383967

HAL Id: dumas-02383967

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02383967>

Submitted on 28 Nov 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.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Interaction entre les traitements par immunothérapie et radiothérapie dans
le cadre de la prise en charge d'un cancer bronchique non à petites cellules**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2019

Par Madame Solène CHALEAT

Née le 4 avril 1990 à Valence (26)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Assesseur

Madame le Docteur PADOVANI Laetitia

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Interaction entre les traitements par immunothérapie et radiothérapie dans
le cadre de la prise en charge d'un cancer bronchique non à petites cellules**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2019

Par Madame Solène CHALEAT

Née le 4 avril 1990 à Valence (26)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) TOMASINI Pascale

Directeur

Monsieur le Professeur GREILLIER Laurent

Assesseur

Madame le Docteur PADOVANI Laetitia

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

1990

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

1991

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

1992

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

1994

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

1995

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

1997

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

1998

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

1999

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

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

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

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

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

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

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

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

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

NEUROCHIRURGIE 4902

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

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

NEUROLOGIE 4901

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

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

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

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

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

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

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

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

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

PHYSIOLOGIE 4402

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

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

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

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Fabrice Barlesi

Merci pour votre enseignement, de me faire l'honneur de présider ma thèse. Vous m'avez connue jeune interne et donné l'envie de poursuivre cette belle spécialité.

Monsieur le Professeur Laurent Greillier

Merci pour ton expérience, de m'avoir encadrée et proposée différents travaux et d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Madame le Docteur Laetitia Padovani

Merci pour ce que tu as apporté à ma pratique, pour ton humanité et ta joie de vivre, et d'avoir accepté de siéger dans ce jury pour juger mon travail.

Madame le Docteur Pascale Tomasini

Merci pour ce projet, ton encadrement, ton aide précieuse et ta patience.

A tous, je suis très heureuse et honorée de pouvoir continuer à travailler et apprendre à vos côtés

Merci également à tous mes chefs qui m'ont encadrée tout au long de l'internat, transmis leur savoir et un bout de notre métier

A mes parents : Pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui par votre amour et votre éducation, pour votre soutien inconditionnel, pour ce que vous êtes

Albane : Ma sœur, ma meilleure amie, pour tous ces magnifiques moments, ton soutien permanent, d'être toi et de m'aider à être un super kiki

A Nicolas : Pour ta présence, ton aide dans ce projet et ton amour au quotidien

A mes grands-parents : je pense à vous

A Tiphaine : Pour être aussi pétillante, égayer mes journées par ta sincérité que j'aime tant et pour avoir été et être présente à chaque étape de ma vie

A Mathieu : Je n'aurai pu rêver de meilleur binôme pour ces 4 ans d'internat et d'ami pour la suite à venir

A Quentin : Pour ta sensibilité différente qui m'apporte tant depuis si longtemps, pour ta part plus qu'importante dans le chemin jusqu'à la thèse

A cette sacrée bande de copines : Autant différentes qu'unies : Marie pour ta générosité sans limite (avec Achille qui rejoint la bande), Mathilde pour ta bonne humeur, Sara parce que c'est pas tous les jours facile d'être la rigolote du groupe, Sophie pour ton énergie débordante Marion pour ton grain de folie, Mélanie pour toutes ces parois à gravir ensemble Zav pour ton amitié sincère, Laura pour tout ce que tu dégages et ces merveilleux moments passés ensemble

Je ne suis pas la pro des rougnades mais je vous aime

A tous mes co internes : pour ce bout de chemin réalisé ensemble et plus particulièrement à l'équipe du 4^B qui a rendu cette dernière ligne droite plus facile

Aux REMA : aux quatre coins du globe, mais toujours aussi importantes dans ma vie

A Clélia et Adrien : d'avoir su conserver cette belle amitié malgré la distance

TABLE DES MATIERES

I.	Liste des abréviations	p4
II.	Résumé	p5
III.	Introduction	p6
IV.	Matériels et méthodes	p10
V.	Résultats.....	p12
VI.	Discussion	p19
VII.	Conclusion	p21
VIII.	Bibliographie	p22
IX.	Manuscrit	p24

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CEPRO : comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnels

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

EGF-R: epithelium grow factor receptor

Gy : grays

HR : hazard ratio

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

ICI: immune check point inhibitor, inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

PD-1: programmed death 1

PD-L1: programmed death ligand 1

PS : performance status

RT : radiothérapie

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

TCM : taux de contrôle de la maladie

TDM : tomодensitométrie

TRO : taux de réponse objective

VEGF-R: vascular endothelial grow factor receptor

RESUME

Introduction : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont prouvé leur efficacité en première et deuxième ligne thérapeutique dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)métastatique. Cependant le taux de réponse objective (TRO) avec une monothérapie par ICI est d'environ 20% et de nombreux essais en cours s'intéressent aux associations avec les ICI. Il existe un manque de données cliniques concernant l'association des ICI avec la radiothérapie malgré des données pré-cliniques et des cas cliniques soulevant un potentiel effet synergique de cette association avec un effet systémique de la radiothérapie en dehors du champ d'irradiation appelé effet abscopal. Cette large étude rétrospective de vie réelle chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique a évalué l'efficacité et la tolérance des ICI dans l'association radiothérapie et ICI.

Matériels et méthodes Les données cliniques, biologiques et d'efficacité ont été collectées chez les patients en cours de traitement par ICI entre avril 2013 et novembre 2018 pour la prise en charge d'un CBNPC métastatique. L'efficacité a été évaluée par la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) selon RECIST 1.1. La tolérance a été évaluée selon CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

Résultats : 521 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients avec radiothérapie et ceux sans radiothérapie. Le TRO était respectivement de 13,3% et 19,7% (HR 0,62, IC 95% [0,39-1,00], p=0,052). La SG était, respectivement, de 12,16 mois (9,33-14,98) et de 15,57 mois (12,10-19,04) (HR 1,07, [IC 95% 0,84-1,35], p=0,583). Des effets secondaires de grade ≥ 3 ont été décrits chez 10,8% des patients avec radiothérapie contre 11,6% des patients sans radiothérapie (HR 0,93, IC 95% [0,51-1,67], p=0,80).

Discussion : Il s'agit de la plus large étude de cohorte ayant évalué en pratique clinique l'association entre la radiothérapie et l'efficacité et la tolérance des ICI. La tolérance des ICI étant identique chez les patients ayant eu ou non de la radiothérapie, celle-ci ne doit pas être évitée si elle est nécessaire pour la prise en charge symptomatique des patients en cours d'ICI. En revanche, elle ne doit pas être réalisée uniquement dans le but d'induire un effet abscopal et dans l'espoir d'augmenter l'efficacité des ICI, surtout chez les patients en progression ou symptomatiques, qui ont souvent un état général altéré.

Mots clés : cancer bronchique non à petites cellules métastatiques, immunothérapie, radiothérapie, efficacité, tolérance

INTRODUCTION

La survie des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatiques a été améliorée lors des cinq dernières années, avec le développement de l'immunothérapie, et plus particulièrement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI : immune check point inhibitor). En effet, plusieurs essais de phase III ont montré une meilleure survie globale (SG) avec les ICI en comparaison à la chimiothérapie, ce qui a permis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des inhibiteurs de PD-1 (programmed death 1) nivolumab et pembrolizumab et de l'inhibiteur de PD-L1 (programmed death ligand 1) atezolizumab.

En seconde ligne thérapeutique, l'étude Checkmate 017¹ a comparé le nivolumab au docetaxel chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique. La SG médiane était de 9,2 mois (7,3-13,3) avec le nivolumab contre 6,0 mois (IC95%, 5,1-7,3) avec le docetaxel (hazard ratio (HR) 0,59 ; IC95% (intervalle de confiance à 95%) [0,44-0,79], P<0,001). De la même façon, l'étude Checkmate 057² a comparé en seconde ligne thérapeutique le nivolumab à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un adénocarcinome bronchique métastatique. La médiane de SG était de 12,2 mois (9,7-15,0) dans le groupe nivolumab et de 9,4 mois (8,1-10,7) dans le groupe docetaxel (HR 0,73 ; IC 95% [0,59-0,89], P =0,002).

Dans l'étude Keynote 010³, le pembrolizumab a été comparé au docetaxel dans le traitement de seconde ligne dans la prise en charge du CBNPC métastatique avec une surexpression du PD-L1, la médiane de SG était de 8,5 mois avec le docetaxel, de 10,4 mois avec le pembrolizumab à la posologie de 2mg/kg (HR 0,71, IC 95% [0,58–0,88], p=0,008) et de 12,7 mois avec le pembrolizumab à la posologie de 10 mg/kg (HR 0,61, IC 95% [0,49–0,75], p<0,001).

Dans l'étude OAK⁴, le docetaxel a été comparé à l'atezolizumab en seconde ligne thérapeutique dans le cadre du CBNPC métastatique, la médiane de SG était de 13,8 mois (11,8–15,7) avec l'atezolizumab contre 9,6 mois (8,6–11,2) avec le docetaxel (HR 0,73, IC 95% [0,62–0,8], p=0,0003)).

Dans la prise en charge en première ligne thérapeutique, l'étude Keynote 024⁵ a comparé, chez les patients atteints de CBNPC métastatiques avec une expression du PD-L1 ≥ 50%, le pembrolizumab au standard de traitement par chimiothérapie à base de doublet de sels de platine. Le taux de survie à 6 mois était significativement plus long dans le groupe

pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (80,2% contre 7,4%, respectivement, HR 0,60, IC 95% [0,41-0,89], p=0,005).

Cependant, dans ces essais de phase III, le taux de réponse objective (TRO) est seulement d'environ 20%. Dans l'objectif d'augmenter le TRO des ICI, les essais en cours s'intéressent à l'association d'ICI avec d'autres thérapeutiques. Un exemple est l'association avec la chimiothérapie. L'étude Keynote 407⁶ a comparé l'association carboplatine - paclitaxel ou nab-paclitaxel avec le pembrolizumab ou placebo chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde métastatique en première ligne thérapeutique. La SG médiane était de 15,9 mois (13,2-non atteint) dans le groupe avec le pembrolizumab et 11,3 mois (9,5-14,8) dans le groupe placebo (HR 0,64, IC 95%, [0,49-0,85], p<0,001). L'étude Keynote 189⁷ a comparé, en première ligne thérapeutique chez les patients atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome, l'association chimiothérapie par carboplatine-pemetrexed avec le pembrolizumab ou placebo. Le taux de SG à 12 mois était de 69,2% (64,1-73,8) dans le groupe association avec le pembrolizumab contre 49,4% (42,1-56,2) dans le groupe association avec le placebo (HR 0,49, IC 95% [0,38-0,64], p<0,001). Suite à ces résultats, l'association ICI et chimiothérapie a été approuvée en première ligne thérapeutique des CBNPC métastatiques.

De plus, l'étude de phase III, IMPower 150⁸ a comparé, dans la prise en charge en première ligne thérapeutique chez les patients atteints d'un CBPNC de type adénocarcinome, l'association de la chimiothérapie et d'un anti angiogénique de anti VEGF-R (vascular growth factor receptor) avec l'atezolizumab. La SSP médiane était plus longue dans le groupe atezolizumab, carboplatine paclitaxel bevacizumab que dans le groupe bevacizumab, carboplatine paclitaxel (8,3 mois contre 6,8 mois, respectivement ; HR 0,62, IC 95% [0,52-0,74], p<0,001).

L'hypothèse d'un effet synergique entre les ICI et la radiothérapie a également été étudiée. Plusieurs cas cliniques ont soulevé cette hypothèse. Par exemple, Postow et al⁹ a rapporté le cas d'une patiente traitée par ipilimumab dans le cadre d'un mélanome métastatique. Alors que la maladie était stable, un traitement par radiothérapie a été nécessaire sur une masse pleurale douloureuse. Un mois après la radiothérapie, une TDM (tomodensitométrie) a mis en évidence une réponse partielle au niveau du site irradié mais également sur l'ensemble des sites métastatiques. Par ailleurs, Park et al¹⁰, a mis en évidence par un modèle murin de tumeurs rénales et mammaires traité par immunothérapie et/ou radiothérapie selon différentes modalités, non seulement une efficacité de la radiothérapie

en dehors du champ d'irradiation mais aussi une spécificité de cet effet selon le type histologique de la tumeur irradiée. Cet effet systémique de la radiothérapie en dehors du champ d'irradiation est appelé l'effet abscopal. De plus, une étude post-hoc de l'essai de phase I Keynote 001¹¹ s'est intéressée aux patients ayant reçu au préalable un traitement par radiothérapie. Parmi les 97 patients ayant bénéficié d'au moins une cure de pembrolizumab, 43% ont reçu un traitement antérieur par radiothérapie, dans un délai médian de 9,5 mois avant la première cure de pembrolizumab. Les patients avec un traitement antérieur par radiothérapie avaient une SSP plus longue que les patients qui n'avaient jamais eu de radiothérapie 4,4 mois (2,1–8,6) contre 2,1 mois (1,6–2,3), respectivement. Plus récemment, l'étude de phase III, PACIFIC¹² a montré l'efficacité et la tolérance du traitement par durvalumab en maintenance après un traitement par radio-chimiothérapie concomitante dans la prise en charge des CBNPC de stade III non résecables. La médiane de SSP à partir de la randomisation était de 16,8 mois (1,0-18,1) avec le durvalumab contre 5,6 mois (4,6-7,8) avec le traitement par placebo (HR 0,52, IC 95% [0,42-0,65], p<0,001). La médiane de suivi était de 25,2 mois. Le taux de SG¹³ à 24 mois était de 66,3% (61,7-70,4) dans le groupe durvalumab, contre 55,6% (48,9-61,8) dans le groupe placebo (p = 0,005).

L'ensemble de ces résultats suggèrent donc le potentiel immunogénique de la radiothérapie. Il peut être expliqué par les modifications du micro environnement tumoral induites par la radiothérapie¹⁴ : les radiations ionisantes sont responsables de dommages cellulaires permettant la libération de néo-antigènes et l'augmentation de la présentation des antigènes par les cellules immunitaires. De plus, de multiples études rapportent l'augmentation de l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes dans les suites de la radiothérapie¹⁵ : la radiothérapie majeure l'extravasation vasculaire et la libération de chimiokines permettant l'attraction des cellules immunitaires. En outre, les radiations ionisantes ont une action modulatrice¹⁶ de l'expression des ligands des points de contrôle immunitaires comme PD-L1 et augmentent donc la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T.

Alors qu'une grande majorité de patients atteints d'un CBNPC métastatique bénéficient d'un traitement par radiothérapie, à visée curative ou palliative, durant leur prise en charge médicale il existe un manque de données concernant les effets de la radiothérapie sur l'efficacité et la tolérance des ICI en pratique clinique. Nous avons donc mené cette large étude rétrospective chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique recevant un

traitement par ICI pour évaluer la potentielle interaction entre la radiothérapie et l'efficacité et la tolérance des ICI.

MATERIEL ET METHODES

L'objectif principal était de déterminer l'efficacité potentielle de l'association entre radiothérapie et ICI. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance de l'association entre radiothérapie et ICI et l'impact du délai entre la radiothérapie et le traitement par ICI sur l'efficacité et la tolérance des ICI.

Cette étude rétrospective a été conduite au sein du service d'oncologie multidisciplinaire et innovation thérapeutique, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Population

Les critères d'inclusion étaient : patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'un CBNPC métastatique et traitement par moins une cure d'ICI entre avril 2013 et novembre 2018. Les patients avaient au préalable signé un consentement écrit pour l'utilisation des données cliniques et biologiques collectées lors des soins de routine. Cette étude rétrospective a été approuvée par le CEPRO (comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnels, Société de Pneumologie de Langue Française), avec le numéro de référence CEPRO 027-2017.

Données collectées :

Les données cliniques (âge, statut tabagique, Performance Status (PS) au diagnostic, stade de la maladie au diagnostic), biologique (type histologique, mutation), thérapeutiques (type d'immunothérapie, schéma de radiothérapie, autre traitement) et d'efficacité (réponse et survie) ont été collectées à partir du dossier médical informatisé.

L'efficacité a été évaluée selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) par la réalisation d'une TDM tous les deux mois. La tolérance a été évaluée par l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

La population ayant reçu la radiothérapie pendant le traitement par ICI a été définie par les patients ayant reçu un traitement par radiothérapie 42 jours avant le début du traitement par ICI et/ou 105 jours après la fin du traitement par ICI. Le délai de 42 jours avant le début du traitement par ICI a été déterminé en accord avec les données de l'étude

PACIFIC¹². Le délai de 105 jours après la fin de traitement par ICI correspond à 5 demi-vies des ICI utilisés dans la cohorte.

Analyses statistiques

L'objectif principal était l'efficacité du traitement par ICI évaluée par le taux de réponse objective (TRO), le taux de contrôle de la maladie (TCM), la SSP et la SG. Le TRO comprenait les patients avec une réponse complète (disparition des lésions cibles) et une réponse partielle (diminution des lésions cibles de plus de 30%) aux ICI définie selon RECIST 1.1 et le TCM comprenait les patients avec une réponse partielle, une réponse complète et une réponse stable (diminution des lésions cibles de moins de 30% ou progression des lésions cibles de moins de 20%) aux ICI selon RECIST 1.1. La SSP a été définie par le délai en mois entre le début du traitement par ICI et la progression de la maladie définie selon RECIST 1.1 ou le décès toutes causes confondues. La SG a été définie par le délai en mois entre le début du traitement par ICI et le décès toutes causes confondues. Les médianes étaient données avec les valeurs de l'écart interquartile.

Pour décrire la population, nous avons utilisé des effectifs (nombres) et des pourcentages pour les variables qualitatives, des moyennes avec écart type ou des médianes avec écart interquartile pour les variables quantitatives. Pour analyser la SG et la SSP, la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie médiane avec un intervalle de confiance à 95% et le modèle de Cox pour estimer l'HR sur la comparaison de groupes avec un intervalle de confiance à 95%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, États-Unis).

RESULTATS

Population

Les données de 521 patients ont été analysées dans cette étude rétrospective. Il y avait une majorité d'hommes (65,8%) et de patients avec un tabagisme actif ou sévère (86,6%). L'âge médian au diagnostic était de 62 ans. Le PS au diagnostic était de 0-1 chez 88,4% des patients, 66,2% des patients ont été diagnostiqués à un stade métastatique et 122 (23,4%) avaient des métastases cérébrales. 270 patients ont reçu un traitement par radiothérapie. Le tableau 1 donne les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de la population en fonction du traitement ou non par radiothérapie.

Tableau 1 : Descriptif de la population, en fonction du traitement par radiothérapie

		Radiothérapie (n270)	Absence de radiothérapie (n251)
Age (médiane en années)		61	63
Sexe	Homme	61,5% (166)	70,5% (177)
	Femme	38,5% (104)	29,5% (74)
Statut tabagique	Tabac actif	39,8% (100)	39,8% (100)
	Tabac sevré	49,6% (134)	46% (117)
	Pas de tabac	11,6% (29)	11,8% (29)
Stade de la maladie au diagnostic	I/II	11,1% (30)	10,4% (26)
	III	28,9% (78)	13,2% (33)
	IV	58,1% (157)	74,9% (188)
PS	0-1	88,9% (240)	88% (221)
	2	7% (19)	6,8% (17)
	3	1,1% (3)	1,6% (4)
Statut mutationnel	Muté	37% (100)	43,4% (109)
	Non muté	38,9% (105)	35,9% (90)
	EGF-R muté	3% (8)	4% (10)
	KRAS muté	27,8% (75)	31,9% (80)
Ligne de traitement de l'ICI	1ère ligne	10% (27)	13,5% (34)
	2ème ligne	64,8% (175)	61,4% (154)
	≥3ème ligne	23,8% (64)	21,1% (53)
Type d'ICI	Anti CTLA4	0,4% (1)	0,8% (2)
	Anti PD1	93,7% (253)	82,1% (206)
	Anti PDL1	4,4% (12)	10,8%(27)
	Association	1,5% (4)	6,4%(16)
Type de RT	RT curative	36,7% (99)	NA
	RT palliative	73,7% (199)	NA

Légende : PS : performance status, EGF-R : epithelium grow factor receptor , ICI : immuune checkpoint inhibitor, RT : radiothérapie

Tableau 2 : Résultats des patients traités par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire avec ou sans traitement par radiothérapie, et impact du délai entre radiothérapie et ICI sur l'efficacité et tolérance

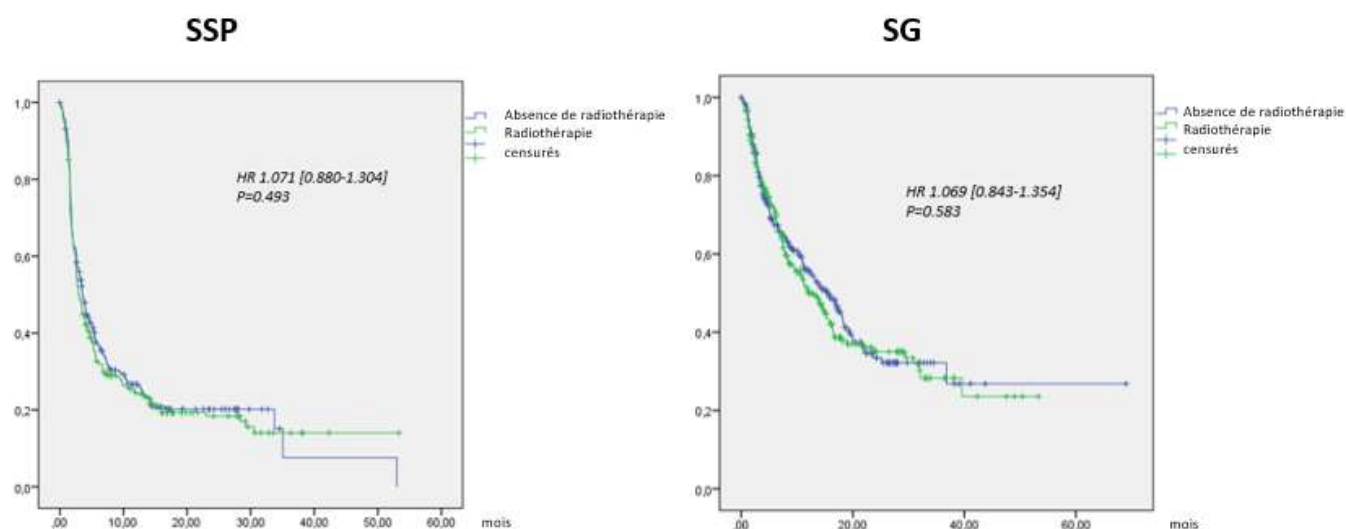
A. Radiothérapie versus absence de radiothérapie						
	TRO (%)	TCM (%)	SSP en mois	SG (mois)	EI tous grade (%)	EI grade ≥3 (%)
RT	13,3%	55,3%	3,02 [2,51-3,53]	12,16 [9,33-14,98]	43,9%	10,8%
Pas de RT	19,7%	59%	3,61 [2,98-4,24]	15,57 [12,10-19,04]	48,8%	11,6%
P-value	0,052	0,398	0,493	0,583	0,260	0,801
HR [IC95%]	0,62 [0,39-1,00]	0,86 [0,60-1,22]	1,07 [0,88-1,30]	1,07 [0,84-1,35]	0,82 [0,58-1,16]	0,93 [0,51-1,67]
B. Radiothérapie pendant ICI versus pas de radiothérapie						
RT pendant ICI	4,9%	34,6%	1,94 [1,50-2,38]	6,77 [5,07-8,46]	36,1%	10,0%
Pas de RT	18,5%	61,4%	3,84 [3,06-4,63]	15,39 [13,59-18,27]	48,2%	11,4%
P value	0,005	<0,001	<0,001	0,001	0,045	0,732
HR [IC95%]	0,23 [0,08-0,64]	0,33 [0,20-0,55]	1,84 [1,43-2,37]	1,66 [1,23-2,24]	0,61 [0,37-0,99]	0,86 [0,37-2,00]
C. Radiothérapie pendant ICI versus radiothérapie à distance ICI						
RT pendant ICI	4,9%	34,6%	1,94 [1,50-2,38]	6,77 [5,07-8,46]	30,9%	10%
RT à distance ICI	16,9%	64,5%	4,30 [2,86-5,75]	16,36 [13,55-19,17]	69,1%	11,2%
P value	0,013	<0,001	<0,001	0,001	0,089	0,791
HR [IC95%]	0,25 [0,08-0,75]	0,29 [0,17-0,50]	1,98 [1,49-2,63]	1,79 [1,27-2,50]	0,63 [0,37-1,07]	0,88 [0,35-2,22]

Légende :EI : effets indésirables IC 95% : intervalle de confiance à 95%, ICI : immune check point inhibitor/ inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, RT : radiothérapie, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, TCM : taux de contrôle de la maladie, TRO : taux de réponse objective

Efficacité

Les critères d'efficacité ont d'abord été comparés entre le groupe de patients avec traitement par radiothérapie et celui sans traitement par radiothérapie (Tableau 2A). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de TRO, TCM, SG et PFS. Le TRO était de 13,3% dans le groupe radiothérapie et 19,7% dans le groupe sans radiothérapie (HR 0,62, IC 95% [0,39-1,00], $p=0,052$). La SG (Figure 1) était de 12,16 mois dans le groupe radiothérapie (9,33-14,98) et de 15,57 mois (12,10-19,04) dans le groupe sans radiothérapie (HR 1,07, [IC 95% 0,84-1,35], $p=0,583$).

Figure 1 : Survie sans progression et survie globale des patients traités par ICI, avec ou sans traitement par radiothérapie



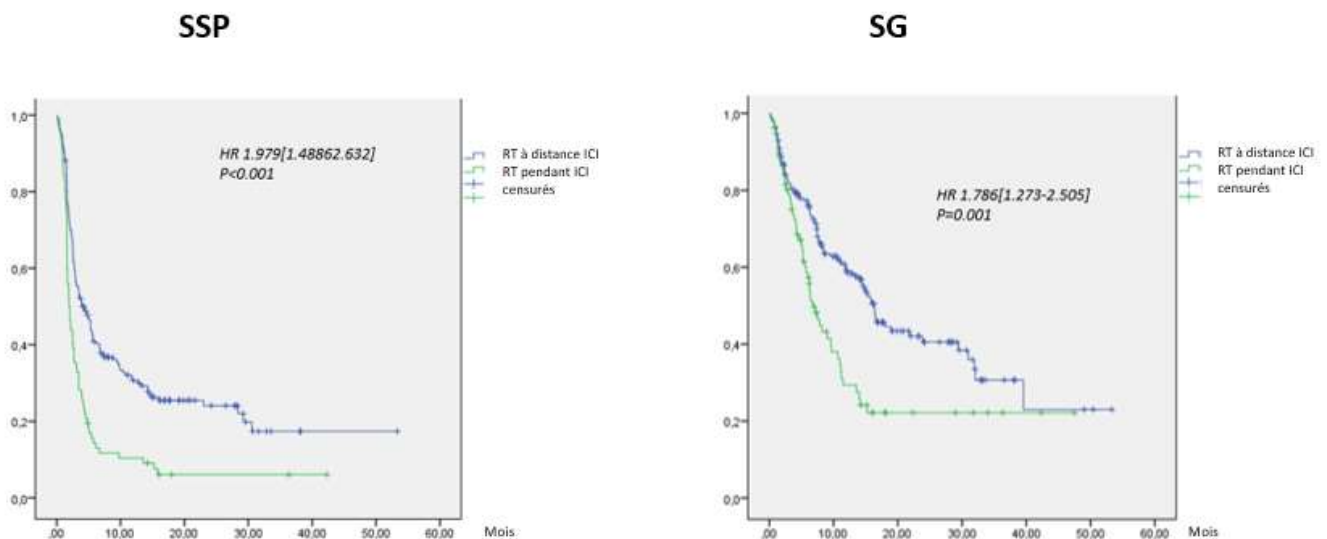
Légende : HR : Hazard ratio, ICI : immune check point inhibitor, p : p-value, SG : survie globale, SSP : survie sans progression

Les critères d'efficacité ont ensuite été comparés entre le groupe de patient avec traitement par radiothérapie pendant ICI, comme défini précédemment, et le groupe de patient sans traitement par radiothérapie (Tableau 2B). Le TRO était plus élevé dans le groupe sans radiothérapie que dans le groupe avec radiothérapie pendant ICI (18,5% contre 4,9%, respectivement, HR 0,23, IC 95% [0,08-0,64], $p=0,005$). De même la SG était plus longue dans

le groupe sans radiothérapie que dans le groupe avec radiothérapie pendant ICI (15,39 mois contre 6,77 mois, respectivement HR 1,66, IC 95% [1,23-2,24], p=0,001).

Enfin, les critères d'efficacité ont été comparés entre le groupe de patient ayant reçu un traitement par radiothérapie pendant ICI et à distance de l'ICI (plus de 42 jours avant et plus de 105 jours après l'ICI) (tableau 2C). Le TRO était de 4,9% dans le premier groupe et de 16,9% dans le second groupe (HR 0,25, IC 95% [0,09-0,75], p=0,013). De plus, la SG était plus courte dans le groupe avec radiothérapie pendant ICI que dans l'autre groupe (6,77 mois et 16,36 mois, respectivement, HR1,77, IC 95% [1,27-2,50], p=0,001)

Figure 2 : Survie sans progression et survie globale des patients traités par radiothérapie pendant ICI ou à distance de l'ICI

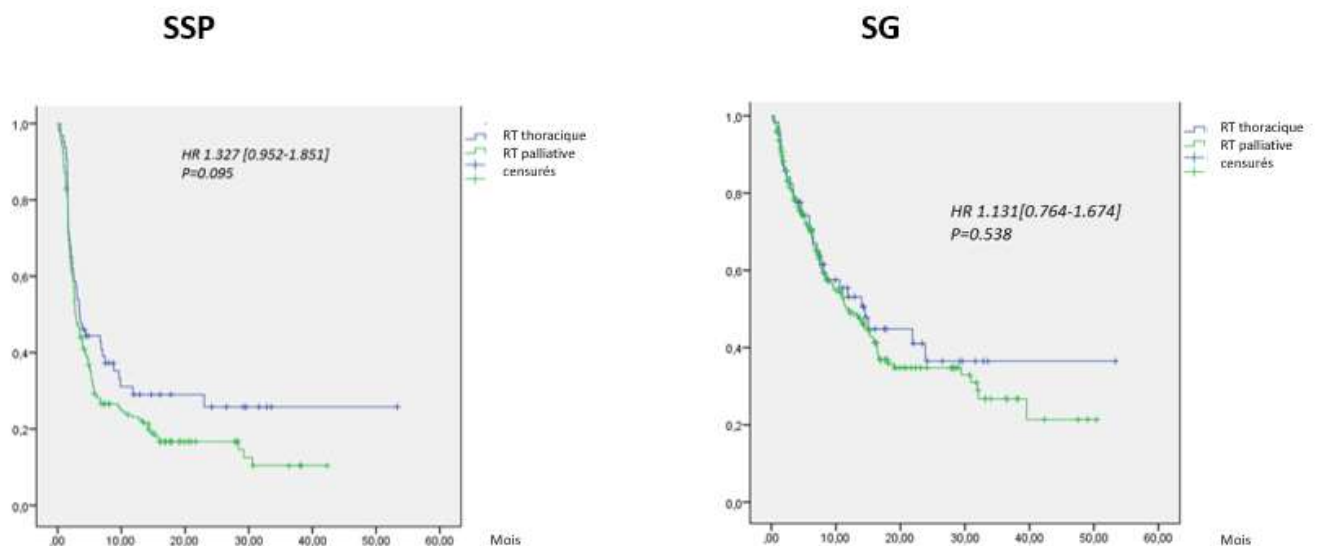


Légende : HR : Hazard ratio, ICI : immune check point inhibitor, p : p-value, RT : radiothérapie, SG : survie globale, SSP : survie sans progression

De plus, nous avons comparé le groupe de patients bénéficiant d'une radiothérapie thoracique, à visée curative pour la prise en charge d'un CBNPC avec le groupe de patients bénéficiant d'une radiothérapie à visée palliative. Il n'existait pas de différence d'efficacité statistiquement significative entre ces deux groupes. Le TRO dans le groupe radiothérapie palliative était de 12,4% contre 16,1% dans le groupe radiothérapie thoracique curative (HR 0,73, IC 95% [0,33-1,63], p=0,447. La SG (figure 3) était de 11,89 mois (8,43-15,36) dans le groupe radiothérapie palliative et de 14,46 mois (8,61-20,30) dans le groupe radiothérapie

thoracique (HR 1,13, IC 95% [0,76-1,67], p=0,538). Cependant, dans le groupe radiothérapie palliative, il y avait une différence statistiquement significative en fonction de la localisation de la radiothérapie. Le TRO était de 14,8% chez les patients bénéficiant d'une radiothérapie pulmonaire, contre 6% dans le cas d'une radiothérapie osseuse, 20% dans le cas d'une radiothérapie cérébrale et 11,1% dans le cas d'une radiothérapie autre (HR 3,90, IC 95% [1,31-7,35], p= 0,014).

Figure 3: Survie sans progression et survie globale des patients traités par ICI et radiothérapie palliative ou radiothérapie thoracique curative



Légende :HR : Hazard ratio, ICI : immune check point inhibitor, p : p-value, RT : radiothérapie, SG : survie globale , SSP : survie sans progression

Dans le sous-groupe de patients recevant un traitement par radiothérapie, nous avons évalué l'association entre l'efficacité des ICI et la dose par fraction en grays (Gy). Le TRO était de 6,8% dans le groupe avec > 3 Gy par fraction contre 16,5% dans le groupe avec ≤3 Gy par fraction (HR 2,70, IC 95% [1,02-7,14], p=0,045). La SSP était de 2,69 mois (1,85-3,54) dans le groupe > 3 Gy par fraction contre 3,09 mois (2,22-3,95) dans le groupe avec ≤3 Gy par fraction (HR 0,801, IC 95% [0,59-1,09], p=0,159). De même, la SG était de 11,14 mois (8,46-13,82) dans

le groupe > 3 Gy par fraction contre 15,24 mois (10,30-20,19) dans le groupe ≤ 3 Gy par fraction (HR 0,83, IC 95% [0,57-1,20], p=0,320).

Tolérance

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de tolérance entre les patients avec radiothérapie et sans radiothérapie (Tableau 2A). Des effets secondaires de grade ≥ 3 ont été décrits chez 10,8% des patients dans le groupe radiothérapie contre 11,6% dans le groupe sans radiothérapie (HR 0,93, IC 95% [0,51-1,67], p=0,801).

De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement entre les patients qui n'avaient pas reçu de traitement par radiothérapie et ceux qui avaient reçu un traitement par radiothérapie pendant l'ICI (Tableau 2B). Des effets secondaires de grade ≥ 3 ont été décrits chez 11,4% des patients dans le groupe sans radiothérapie contre 10,0% des patients dans le groupe radiothérapie pendant l'ICI (HR 0,86, IC 95% [0,37-2,01], p=0,732).

Des effets secondaires de grade ≥ 3 ont été décrits chez 11,2% des patients dans le groupe radiothérapie à distance de l'ICI et chez 10% des patients dans le groupe radiothérapie pendant ICI (HR 0,88, IC 95% [0,35-2,22], p=0,791) (Tableau 2C).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les effets secondaires grade ≥ 3 entre le groupe radiothérapie palliative et radiothérapie thoracique curative (12,2% contre 5,9%, respectivement, HR 2,23, IC [95% 0,64-7,77], p=0,209). Cependant, dans le groupe radiothérapie palliative, il existait une différence de tolérance statistiquement significative en fonction de la localisation de la radiothérapie. Des effets secondaires spécifiques de l'ICI ont été rapportés chez 60,7% des patients avec une radiothérapie pulmonaire, chez 33,7% des patients avec une radiothérapie osseuse, chez 44,1% des patients avec une radiothérapie cérébrale et chez 44,4% des patients avec une radiothérapie autre (HR 3,04, IC 95% [1,25-7,35], p=0,014).

Il existait une tendance non significative à une augmentation des effets secondaires de grade ≥3 dans le groupe avec ≤3 Gy par fraction que dans le groupe avec > 3 Gy par fraction (6,5% contre 16,3% respectivement, HR 2,81, IC 95% [0,98-8,05], p=0,054).

DISCUSSION

Il s'agit de la plus large étude de cohorte rétrospective, avec des données de vraie vie de 521 patients atteints d'un CBNPC traités par ICI, s'intéressant à l'association entre radiothérapie et ICI en termes d'efficacité et de tolérance. Bien qu'elle n'ait pas permis de confirmer l'existence d'un effet abscopal chez ces patients, cette étude a montré une tolérance identique des ICI qu'ils soient associés ou non à la radiothérapie.

Au contraire, l'efficacité des ICI était moins bonne chez les patients recevant un traitement par radiothérapie pendant l'ICI que chez les patients ne recevant pas de radiothérapie ou recevant de la radiothérapie à distance de l'ICI, aussi bien en termes de réponse et que de survie. Ceci peut être expliqué par l'indication de la radiothérapie durant le traitement par ICI dans la prise en charge de lésions douloureuses ou d'oligo progression. Cependant, ces patients avec une maladie progressive ou symptomatique ont souvent un PS altéré. Ainsi, dans les analyses en sous-groupes des essais de phase III¹⁷, les patients avec un moins bon état général ont été décrits comme répondant moins bien aux ICI.

De plus, les analyses en sous-groupe de notre étude ont montré que l'efficacité des ICI était influencée par la dose par fraction dans le schéma de radiothérapie. Un modèle mathématique a été développé afin de prédire le potentiel immunogénique d'un schéma de radiothérapie, ce modèle a suggéré que les schémas de type hypofractionné seraient associés à une meilleure efficacité des ICI^{18,19}. De cette hypothèse a découlé un essai de phase 1 évaluant l'association d'un traitement par radiothérapie hypofractionnée de façon concomitante à un doublet d'ICI : nivolumab et ipilimumab (NCT 03509584). De la même façon, une étude rétrospective italienne²⁰ de vie réelle a rapporté une augmentation de l'efficacité des ICI quand ils étaient associés à la radiothérapie hypofractionnée. Cependant notre étude a mis en évidence un TRO plus bas quand le schéma de radiothérapie était hypofractionné. Ceci peut être expliqué par l'indication des traitements hypofractionnés chez des patients plus fragiles, âgés ou avec un PS altéré, chez qui l'efficacité des ICI est moindre.

Concernant la tolérance des ICI, elle était identique chez les patients bénéficiant ou non d'un traitement par radiothérapie, ces résultats sont identiques à ceux décrits dans l'étude PACIFIC¹³ et Keynote 001¹¹. Cependant la localisation de la radiothérapie semble avoir une importance concernant la tolérance des ICI, en effet les effets secondaires spécifiques des ICI étaient plus fréquents dans notre étude lorsque l'organe irradié était le poumon. Ces

résultats sont concordants avec l'analyse en sous-groupe de l'étude Keynote 001¹¹ qui a décrit plus de toxicité pulmonaire de type pneumopathie chez les patients qui avaient bénéficié d'une radiothérapie pulmonaire antérieure en comparaison aux patients bénéficiant d'un autre type de radiothérapie (63% contre 40% respectivement, $p=0,052$).

Notre étude a été conduite de façon rétrospective et monocentrique, ce qui constitue sa principale limite. Cependant les résultats montrés peuvent être une réelle aide à la prise en charge en routine clinique des patients atteints d'un CBNPC métastatique traités par ICI et nécessitant un traitement par radiothérapie. Comme la tolérance des ICI était identique dans les groupes avec et sans radiothérapie, l'utilisation de la radiothérapie ne doit pas être interdite si celle-ci est nécessaire pour la prise en charge de symptômes. Cependant il faudra être précautionneux quant à l'utilisation de la radiothérapie pulmonaire avec une augmentation du risque de pneumopathie liée à l'immunothérapie. En revanche, elle ne doit pas être réalisée uniquement dans le but d'induire un effet abscopal et dans l'espoir d'augmenter l'efficacité des ICI, surtout chez les patients en progression ou symptomatiques, qui ont souvent un état général altéré. En effet, ces patients ont une réponse et une survie moins bonnes sous ICI, qu'ils aient reçu ou non de la radiothérapie.

CONCLUSIONS

Il s'agit de la plus large étude de cohorte rapportant les données de vraie vie de 521 patients atteints d'un CBNPC métastatique traités par ICI ayant évalué l'association entre la radiothérapie et l'efficacité et la tolérance des ICI. La tolérance des ICI étant identique chez les patients ayant eu ou non de la radiothérapie, la radiothérapie ne doit pas être évitée si elle est nécessaire pour la prise en charge symptomatique des patients en cours d'ICI. En revanche, elle ne doit pas être réalisée uniquement dans le but d'induire un effet abscopal et dans l'espoir d'augmenter l'efficacité des ICI, surtout chez les patients en progression ou symptomatiques, qui ont souvent un état général altéré. En effet, ces patients ont une réponse et une survie moins bonne sous ICI, qu'ils aient reçu ou non de la radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa1504627
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643
3. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-265. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X
5. Brahmer JR, Kim ES, Zhang J, Smith MM, Rangwala RA, O'Brien MER. KEYNOTE-024: Phase III trial of pembrolizumab (MK-3475) vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that expresses programmed cell death ligand 1 (PD-L1). *J Clin Oncol*. 2015;33(15_suppl):TPS8103-TPS8103. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps8103
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301. doi:10.1056/NEJMoa1716948
9. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med*. 2012;366(10):925-931. doi:10.1056/NEJMoa1112824
10. Park SS, Dong H, Liu X, et al. PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(6):610-619. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0138
11. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):895-903. doi:10.1016/S1470-2045(17)30380-7

12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
13. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697
14. Hodge JW, Guha C, Neefjes J, Gulley JL. Synergizing Radiation Therapy and Immunotherapy for Curing Incurable Cancers: Opportunities and Challenges. *Oncol Williston Park N*. 2008;22(9):1064-1084.
15. Turgeon G-A, Weickhardt A, Azad AA, Solomon B, Siva S. Radiotherapy and immunotherapy: a synergistic effect in cancer care. *Med J Aust*. 2019;210(1):47-53. doi:10.5694/mja2.12046
16. Sharabi AB, Nirschl CJ, Kochel CM, et al. Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1-Mediated Anti-Tumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(4):345-355. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0196
17. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):210-216. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4427
18. Serre R, Barlesi F, Muracciole X, Barbolosi D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget*. 2018;9(61):31812-31819. doi:10.18632/oncotarget.25746
19. Serre R, Benzekry S, Padovani L, et al. Mathematical Modeling of Cancer Immunotherapy and Its Synergy with Radiotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(17):4931-4940. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3567
20. Fiorica F, Belluomini L, Stefanelli A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab and Radiotherapy in Pretreated Lung Cancer Patients: Efficacy and Safety of Combination. *Am J Clin Oncol*. January 2018:1. doi:10.1097/COC.0000000000000428

INTERACTION BETWEEN RADIOTHERAPY AND IMMUNE CHECK POINT INHIBITORS IN NON SMALL CELL LUNG CANCER

Solene Chaleat¹, Mathieu Grangeon¹, Mohamed Boucekine², Laetitia Padovani³, Fabienne Palmerini¹, Laurent Greillier^{1, 4}, Fabrice Barlesi^{1, 4}, Pascale Tomasini^{1, 4}

¹ Aix Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Multidisciplinary Oncology & Therapeutic Innovations department, Marseille, France

² Aix Marseille University, EA 3279 - Public Health, Chronic Diseases and Quality of Life – Research Unit, Marseille, France

³ Affiliation 3

⁴ Predictive Oncology Laboratory, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Inserm UMR1068, CNRS UMR7258, Aix-Marseille Université UM105, Marseille, France

Corresponding author: Dr Pascale Tomasini

Service d'Oncologie Multidisciplinaire et Innovations Therapeutiques

Hopital Nord

Chemin des Bourrely

13915 MARSEILLE CEDEX

France

Email: pascale.tomasini@ap-hm.fr

Tel: +33 4 91 96 59 01 Fax: +33 4 91 96 59 02

ABSTRACT

Background: Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients' outcomes have dramatically improved with the development of immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, objective response rates (ORR) with single-agent ICI is approximately 20% and current studies focus on ICIs combinations. A synergistic effect of radiotherapy and ICI was suggested by case reports and preclinical studies reporting a systemic effect of radiotherapy in combination with ICI outside the radiation field called abscopal effect. This large retrospective real-life study of NSCLC patients receiving ICIs was conducted to assess the potential association between radiotherapy and ICI efficacy and tolerance. **Material and methods:** Clinical, biological and outcome data were collected from patients with advanced NSCLC who received ICI between April 2013 and November 2018. Efficacy was assessed using RECIST 1.1, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) data. Safety was assessed using the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0. **Results:** A total of 521 patients were included. No efficacy or tolerability difference was found between patients with or without radiotherapy. ORR was 13.3% and 19.7% respectively ($p=0.052$). OS was 12.16 and 15.57 months respectively (HR 0.62 [0.39-1.00], $p=0.583$). Grade ≥ 3 adverse events were found in 10.8 and 11.6% respectively (HR 0.93 [0.51-1.67], $p=0.80$). **Discussion:** This is the largest study reporting the association between radiotherapy and ICIs efficacy and tolerability in daily practice. Since safety was similar with or without radiotherapy, the use of radiotherapy during ICIs should not be avoided if needed for symptom management. However, ICIs efficacy was not enhanced by radiotherapy. Radiotherapy should not be performed in order to induce an abscopal effect, especially for patients with progressive disease or poor PS who have poorer outcomes with ICI, whether they receive radiotherapy or not.

BACKGROUND

Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients' outcomes were dramatically improved with the development of immune checkpoint inhibitors (ICI). In the metastatic setting, several phase III trials showed longer overall survival (OS) with ICIs in comparison with standard chemotherapy, leading to the approval of the PD-1 (Programmed death 1) inhibitors nivolumab and pembrolizumab and the PD-L1 (programmed death ligand 1) inhibitor atezolizumab in the first and second-line setting^{1,2}.

However, in these phase III trials, the objective response rate (ORR) is only around 20%. In order to increase ICIs ORR, ongoing trials focus on ICIs combination therapy. An example is the combination of ICIs and chemotherapy. The Keynote 407 and the Keynote 189 study compared platinum-based chemotherapy alone or in combination with pembrolizumab in patients with advanced untreated NSCLC and showed longer OS in the chemotherapy plus pembrolizumab arms².

In addition, the phase III IMPower 150 study² showed a longer PFS with atezolizumab-carboplatin-paclitaxel-bevacizumab than with bevacizumab-carboplatin-paclitaxel (8.3 vs. 6.8 months; HR 0.62, 95% CI, 0.52 to 0.74; P<0.001).

The hypothesis of a synergistic effect of ICIs and radiotherapy was also studied. Several case reports already suggested a systemic effect of radiotherapy outside the radiation field when combined with ICIs³, called abscopal effect. In addition, Park et al⁴, demonstrated that radiotherapy was an important inducer of tumor-specific local and systemic antitumor immunity and that PD-1 could improve immune response induced by radiotherapy in mice models of renal and breast cancer. Furthermore, a secondary analysis of the Keynote 001⁵ phase 1 study of pembrolizumab was performed. Patients who had previously received any type of radiotherapy had significantly longer median PFS than patients who did not receive radiotherapy (4.4 versus 2.1 months respectively). More recently, the PACIFIC⁶ phase III study assessed the efficacy and safety of durvalumab as maintenance treatment after chemo-radiotherapy for unresectable stage III NSCLC. The 24-month OS rate was 66.3% in the durvalumab group, compared with 55.6% in the placebo group (P = 0.005)⁶

These results suggest an immunogenicity potential of radiotherapy. It can be explained by various changes in tumor microenvironment induced by radiotherapy: ionizing radiation is responsible for tumor cell damage leading to neoantigen release and cross presentation of

tumors antigen enhancement⁷. Moreover, many studies reported increased tumor infiltrating lymphocytes after radiotherapy⁷: radiation increases vascular extravasation and chemokines attractant leading to immune-cell invasion enhancement. In addition, ionizing radiation modulates the expression of immune check-point ligand such as PD-L1 and increases T cell response.

Whereas a large majority of advanced NSCLC patients receive radiotherapy during the course of disease, there is a lack of data regarding the effect of radiotherapy on ICIs efficacy and tolerability in daily practice. For this reason, we conducted this large retrospective cohort study of NSCLC patients receiving routine ICIs to assess the potential association between radiotherapy and ICI efficacy and tolerance.

MATERIAL AND METHODS

The main objective of the study was to assess the potential association between radiotherapy and ICI efficacy. Secondary objectives were to assess the potential association between radiotherapy and ICI tolerability and the impact of the delay between radiotherapy and ICIs on ICIs efficacy and tolerability.

This observational retrospective study was conducted in the Assistance Publique Hopitaux de Marseille.

Population

Patients, aged at least 18 years old who received at least one cycle of ICI between April 2013 and November 2018 for advanced NSCLC were selected for the analysis. All patients signed a consent form allowing further use of clinical and biological data collected during routine care for research purposes. This study was approved by the Institutional Review Board of the French learned society for respiratory medicine -Société de Pneumologie de Langue Française-, with reference number CEPRO 027-2017.

Data collection

Clinical, biological and outcome data were retrospectively collected from patients' electronic medical records.

Efficacy was assessed with a CT-scan every 2 months using RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor). Tolerability was assessed using the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

The population of patients who received radiotherapy during ICI was defined as patients who received radiotherapy 42 days before the beginning or 105 after the end of ICIs. The delay of 42 days before the beginning of ICI was determined in accordance with the PACIFIC study⁸ findings. The delay of 105 days after the end of ICI was chosen because it is equal to 5 half-lives of the ICIs used in the cohort.

Statistical analysis:

The primary objective was efficacy, assessed by ORR, disease control rate (DCR), PFS and OS. ORR included patients with complete and partial response to ICIs defined by RECIST 1.1, DCR included patients with complete, partial responses and stable disease defined by RECIST 1.1. OS was defined as the time between the beginning of ICIs and death from any cause or censored at the date of last follow up. PFS was defined as the time between the beginning of ICIs and progression defined by RECIST 1.1 or death from any cause or censored at the date of last follow up. Medians were reported with interquartile range.

To describe the population, we used effectives (numbers) and percentages for qualitative variables; means with standard deviation or medians with interquartile range for quantitative variables. To analyze OS and PFS, the Kaplan-Meier method was used to estimate the median survival with 95% confidence interval (95%CI) and Cox model to estimate hazard ratio throughout groups' comparison with 95%CI. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Population:

Data from 521 patients were analyzed. There was a majority of male (65.8%) and current or former smokers (86.6%). Median age at diagnosis was 62 years, ECOG performance status (PS) at diagnosis was 0-1 in 88.4% of patients and 122 patients (23.4%) had central nervous system (CNS) metastasis. PD-1 inhibitors with Nivolumab were the main ICIs received (80.2%). A total of 270 patients received radiotherapy, including 83 patients who received radiotherapy during ICI.

Patients' outcomes (Table 1)

Efficacy

There was no statistically significant difference in terms of ORR, DCR, OS or PFS between patients who received radiotherapy and patients who did not receive radiotherapy (Table 1A). ORR was 13.3% and 19.7% respectively ($p=0.052$). OS was 12.16 and 15.57 months respectively ($p=0.583$).

In patients without radiotherapy, ORR was higher (HR 0.229 [IC 95% 0.081-0.644], $p=0.005$) and OS was longer (HR 1.66 [IC 95% 1.230-2.237], $p=0.001$) than in patients with radiotherapy during ICI (Table 1B).

In patients who did not receive radiotherapy during ICI, ORR was higher (HR 0.25 [IC 95% 0.09-0.75], $p=0.013$) and OS was longer (HR 1.79 [IC 95% 1.27-2.50], $p=0.001$) than in patients with radiotherapy during ICI (Table 1C).

In addition, we compared the group of patients who received thoracic radiotherapy with a curative intent with the group of patients who received palliative radiotherapy. ORR in the palliative radiotherapy group was 12.4% versus 16.1% in the curative radiotherapy group (HR 0.73 [IC 95% 0.33-1.63], $p=0.447$). PFS was 2.79 months in the palliative and 3.48 months in the curative radiotherapy group (HR 1.33 [IC 95% 0.95-1.85], $p=0.095$). OS was 11.89

months in the palliative and 14.46 months in the curative radiotherapy group, (HR 1.13 [IC 95% 0.76-1.67], p=0.538). Moreover, in the palliative radiotherapy group, ORR was 14.8% for lung radiotherapy, 6% for bone radiotherapy, 20% for brain radiotherapy and 11.1% for other organs (HR 3.90 [IC 95% 1.31-7.35], p= 0.014).

In patients who received radiotherapy, ORR was 6.8% in the group with > 3 Gy per fraction versus 16.5% in the group with \leq 3 Gy per fraction (HR 2.70 [IC 95% 1.02-7.14], p=0.045). PFS and OS were similar between patients with > 3 Gy per fraction and patients with \leq 3 Gy per fraction (2.69 versus 3.088 months, HR 0.80 [IC 95% 0.59-1.09], p=0.159 and 11.14 versus 15.24 months, HR 0.83 [IC 95% 0.57-1.20], p=0.320, respectively).

Safety

There was no safety difference between patients who received radiotherapy and patients who did not received radiotherapy (Table 1A), between patients who did not received radiotherapy and patients who received radiotherapy during ICIs (Table 1B), or between patients who received radiotherapy during ICI or not during ICI (Table 1C).

There was no difference in grade \geq 3 adverse events between the palliative radiotherapy group and the curative thoracic radiotherapy group (12.2% versus 5.9% respectively, HR 2.23 [IC 95% 0.64-7.77], p=0.209). However, in the palliative radiotherapy group, there was a statically significant safety difference regarding the area of radiation therapy. Immune-related adverse events (IRAEs) were reported in 60.7% for lung radiotherapy, 33.7% for bone radiotherapy, 44.1% for brain radiotherapy and 44.4% for other organs (HR 3.04 [IC 95% 1.25-7.35], p=0.014).

There was a not statistically significant trend towards more grade \geq 3 adverse events in the group with radiotherapy dose \leq 3 Gy per fraction than in the group with radiotherapy dose > 3 Gy per fraction (6.5% versus 16.3% respectively, HR 2.81 [IC 95% 0.98-8.05], p=0.054).

DISCUSSION

This is the largest study reporting the association between radiotherapy and ICIs efficacy and tolerability in daily practice in 521 patients with advanced NSCLC. While it could not confirm the abscopal effect of radiotherapy in combination with ICIs, this study showed similar safety profiles in patients with or without radiotherapy in combination with ICIs.

ICIs efficacy was even worse in patients who received radiotherapy during ICI than in patients who did not receive radiotherapy during ICI or who did not receive any radiotherapy in terms of response and survival (Table 1). This may be explained by the fact that during ICI, radiotherapy is mainly indicated for the treatment of symptomatic or oligoprogressive lesions. However, these patients with symptomatic or progressive disease often have poor PS and were previously described to have poorer outcomes with ICIs in subgroup analyses of phase III trials¹.

Moreover, sub-group analysis showed different ICIs efficacy depending on radiotherapy dose. A mathematic model designed to predict the immunogenicity of radiotherapy schedules suggested hypofractionated schedules to be associated with higher ICI efficacy⁹. An ongoing phase I trial of concomitant nivolumab, ipilimumab and hypofractionated radiotherapy was even designed based on this model (NCT 03509584). An Italian retrospective real-life cohort also reported better outcomes with hypofractionated radiotherapy¹⁰ in comparison with patients who did not receive radiotherapy. However, lower ORR in hypofractionated radiotherapy was found in our study. This may be due to the use of hypofractionated schedules for frail, elderly or poor PS patients, known to have poorer outcomes.

In addition, ICIs safety was similar with or without radiotherapy, as described in the PACIFIC⁶ or KEYNOTE 001⁵ studies. However, safety depended on the area of radiotherapy: IRAEs were more frequent for lung radiotherapy. This result is consistent with the Keynote 001⁵ study secondary analysis reporting more pulmonary toxicity in patients with previous lung radiotherapy than with other radiotherapy (63% versus 40% respectively, p=0.052).

The main limit of our study is its monocentric retrospective design. However, it shows important results helping the routine care of advanced NSCLC patients receiving ICIs and

needing radiotherapy. Since safety is similar with or without radiotherapy, the use of radiotherapy during ICIs should not be avoided if needed for symptom management. However, special attention must be paid for lung radiotherapy, leading to a higher risk of immune-induced pneumonitis. However, ICIs efficacy was not enhanced by radiotherapy in this real-life cohort and radiotherapy should not be performed with the hope to induce an abscopal effect, especially for patients with progressive disease or poor PS. These patients indeed have poor outcomes with ICI, whether they receive radiotherapy or not.

REFERENCES

1. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non–Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):210-216. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4427
2. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* 2019;134:127-140. doi:10.1016/j.lungcan.2019.05.029
3. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med.* 2012;366(10):925-931. doi:10.1056/NEJMoa1112824
4. Park SS, Dong H, Liu X, et al. PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(6):610-619. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0138
5. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):895-903. doi:10.1016/S1470-2045(17)30380-7
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697
7. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e498-e509. doi:10.1016/S1470-2045(15)00007-8
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937
9. Serre R, Barlesi F, Muracciole X, Barbolosi D. Immunologically effective dose: a practical model for immuno-radiotherapy. *Oncotarget.* 2018;9(61):31812-31819. doi:10.18632/oncotarget.25746
10. Fiorica F, Belluomini L, Stefanelli A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab and Radiotherapy in Pretreated Lung Cancer Patients: Efficacy and Safety of Combination. *Am J Clin Oncol.* January 2018:1. doi:10.1097/COC.0000000000000428

Table 1: Outcomes of patients receiving immune checkpoint inhibitors with or without radiotherapy and impact of the delay between radiotherapy and ICI on patients' outcomes

A. Radiotherapy versus no radiotherapy						
	ORR (%)	DCR (%)	PFS (months)	OS (months)	AE (%)	Grade ≥3 toxicity (%)
RT	13.3%	55.3%	3.02 [2.51-3.53]	12.16 [9.33-14.98]	43.9%	10.8%
No RT	19.7%	59%	3.61 [2.98-4.24]	15.57 [12.10-19.04]	48.8%	11.6%
P-value	0.052	0.40	0.49	0.58	0.26	0.80
HR [95%CI]	0.62 [0.39-1.00]	0.86 [0.60-1.22]	1.07 [0.88-1.30]	1.07 [0.84-1.35]	0.82 [0.58-1.16]	0.93 [0.51-1.67]
B. Radiotherapy during ICI versus no radiotherapy						
RT during ICI	4.9%	34.6%	1.94 [1.50-2.38]	6.77 [5.07-8.46]	36.1%	10.0%
No RT	18.5%	61.4%	3.84 [3.06-4.63]	15.39 [13.59-18.27]	48.2%	11.4%
P value	0.005	<0.001	<0.001	0.001	0.045	0.732
HR [95%IC]	0.23 [0.08-0.64]	0.33 [0.20-0.55]	1.84 [1.43-2.37]	1.66 [1.23-2.24]	0.61 [0.37-0.99]	0.86 [0.37-2.00]
C. Radiotherapy during ICI versus radiotherapy not during ICI						
RT during ICI	4.9%	34.6%	1.94 [1.50-2.38]	6.77 [5.07-8.46]	30.9%	10%
RT not during ICI	16.9%	64.5%	4.30 [2.86-5.75]	16.36 [13.55-19.17]	69.1%	11.2%
P value	0.013	<0.001	<0.001	0.001	0.089	0.791
HR [95%IC]	0.25 [0.08-0.75]	0.29 [0.17-0.50]	1.98 [1.49-2.63]	1.79 [1.27-2.50]	0.63 [0.37-1.07]	0.88 [0.35-2.22]

Legend : AE : adverse event, DCR disease control rate, PFS : progression free survival, OS : overall survival, HR : hazard ratio ; ICI : immune check point inhibitors, RT : radiotherapy , 95% CI : 95% confidence interval

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUME

Introduction : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont prouvé leur efficacité en première et deuxième ligne thérapeutique dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)métastatique. Cependant le taux de réponse objective (TRO) avec une monothérapie par ICI est d'environ 20% et de nombreux essais en cours s'intéressent aux associations avec les ICI. Il existe un manque de données cliniques concernant l'association des ICI avec la radiothérapie malgré des données pré-cliniques et des cas cliniques soulevant un potentiel effet synergique de cette association avec un effet systémique de la radiothérapie en dehors du champ d'irradiation appelé effet abscopal. Cette large étude rétrospective de vie réelle chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique a évalué l'efficacité et la tolérance des ICI dans l'association radiothérapie et ICI.

Matériels et méthodes Les données cliniques, biologiques et d'efficacité ont été collectées chez les patients en cours de traitement par ICI entre avril 2013 et novembre 2018 pour la prise en charge d'un CBNPC métastatique. L'efficacité a été évaluée par la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) selon RECIST 1.1. La tolérance a été évaluée selon CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

Résultats : 521 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients avec radiothérapie et ceux sans radiothérapie. Le TRO était respectivement de 13,3% et 19,7% (HR 0,62, IC 95% [0,39-1,00], p=0,052). La SG était, respectivement, de 12,16 mois (9,33-14,98) et de 15,57 mois (12,10-19,04) (HR 1,07, [IC 95% 0,84-1,35], p=0,583). Des effets secondaires de grade ≥ 3 ont été décrits chez 10,8% des patients avec radiothérapie contre 11,6% des patients sans radiothérapie (HR 0,93, IC 95% [0,51-1,67], p=0,80).

Discussion : Il s'agit de la plus large étude de cohorte ayant évalué en pratique clinique l'association entre la radiothérapie et l'efficacité et la tolérance des ICI. La tolérance des ICI étant identique chez les patients ayant eu ou non de la radiothérapie, celle-ci ne doit pas être évitée si elle est nécessaire pour la prise en charge symptomatique des patients en cours d'ICI. En revanche, elle ne doit pas être réalisée uniquement dans le but d'induire un effet abscopal et dans l'espoir d'augmenter l'efficacité des ICI, surtout chez les patients en progression ou symptomatiques, qui ont souvent un état général altéré.

Mots-clés : cancer bronchique non à petites cellules métastatiques, immunothérapie, radiothérapie, efficacité, tolérance