

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :
17 Septembre 2019

par

Monsieur Sylvain TEULIER

Né (e) le 25 Mars 1990 à Le Mans (Sarthe)

TITRE DE LA THÈSE :

**Etude rétrospective de l'incidence des effets indésirables
induits par l'immunothérapie et de leurs conséquences
sur la survie des patients atteints d'un cancer bronchique
ou d'un mésothéliome**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel BERGOT

Membres : Monsieur le Professeur Achille AOUBA

Monsieur le Professeur Christian MARCELLI

Monsieur le Docteur Youssef OULKHOUIR

Directeur de thèse : Dr Youssef OULKHOUIR

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie

Éméritat jusqu'au 31/08/2020

Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Éméritat jusqu'au 31/01/2020 Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel	Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale

Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie

M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

REMERCIEMENTS

Au Président de jury, le Professeur Emmanuel Bergot

Je vous remercie pour votre accompagnement et votre enseignement tout au long de mon internat, votre soutien dans les orientations et les choix professionnels que j'ai effectués.

A mon directeur de thèse, le Docteur Youssef Oulkhair

Je te remercie de m'avoir plus particulièrement formé dans le domaine de l'oncologie thoracique, spécialité à laquelle j'y ai trouvé un intérêt particulier. Merci de m'avoir encadré durant l'ensemble de ce travail.

Aux membres du jury, Messieurs les Professeurs Christian Marcelli et Achille Aouba

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de prendre le temps de juger mon travail. Je vous remercie sincèrement de faire partie des membres de mon jury.

A l'ensemble des praticiens du service de pneumologie du CHU de Caen ainsi qu'au Pr Zalcman et les praticiens du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat

Je vous remercie d'avoir tous contribué à ma formation de pneumologue tout au long de mon internat. Je tiens également à remercier le Pr Gérard Zalcman et son équipe de m'avoir accueilli à l'hôpital Bichat et de me former à l'oncologie thoracique.

A l'ensemble des praticiens des services dans lesquels j'ai pu effectuer mes stages

Vous avez également grandement participé à ma formation de médecin et enrichi ma culture médicale.

A mes parents

Tout au long de mes études, vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager pour m'engager pleinement dans la voie que j'ai choisie. Je vous en serai toujours reconnaissant.

A mon frère et ma sœur, A ma belle sœur

Depuis toutes ces années, nous avons toujours gardé des liens forts. Notre belle entente a participé à mon épanouissement durant mes études. Je vous en remercie.

A Margaux

Tu as toujours été à mes côtés dans les bons comme dans les moments de doute. Je te remercie pour l'écoute dont tu fais preuve, de ton aide à chaque étape clé de mes études et de ton soutien sans faille.

A mes actuels et ex co-internes : Simon, Helen, Hugo, Boris, Agnès, Amaury, Manuel et tous les autres

Je vous remercie pour tous les bons moments passés durant mon internat. Ces 4 années d'internat ont été de belles années grâce à vous.

A tous mes amis plus éloignés de la médecine

Nous avons toujours su garder des liens proches malgré parfois la distance qui nous séparait. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Liste des abréviations

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

AMM : autorisation de mise sur le marché

BAP-1 : protéine associée à BRCA1

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

CDK : cyclines dépendantes des kinases

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CTCAE : Common terminology criteria for adverse event

CTLA-4 : Antigène du lymphocyte T cytotoxique

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

EGFR : Epithelial growth factor receptor

HTA : Hypertension artérielle

IFCT : Intergroupe francophone de cancérologie thoracique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LBA : Lavage bronchiolo alvéolaire

NK : cellules *Natural Killer*

NYHA : New York Heart Association

PAMPs : pathogen associated molecular patterns

PD-1 : Récepteur de mort cellulaire programmée

PDL-1 : ligand du récepteur de mort cellulaire programmée

PPR : Pattern recognition receptor

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TEP-TDM : Tomographie à émission de positons couplée à la tomодensitométrie

VEGF : vascular epithelial growth factor

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Tableaux et Figures

Tableau 1 : Classification TNM du cancer bronchique (8ème édition) (d'après Goldstraw et al., 2016)	5
Tableau 2 : Stade du CBNPC et pronostic selon le TNM (Eberhardt et al., 2015)	6
Tableau 3 : Classification TNM du mésothéliome	12
Tableau 4 : Classification par stade du mésothéliome	13
Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée	38
Tableau 6 : Classification anatomopathologique des cancers bronchiques (Travis et al, 2015 ; Couraud et al, 2019)	70
Tableau 7 : Nombre de toxicités par organe, grade et date moyenne de survenue	71

Figure 1 : Evolution de l'incidence de de la mortalité par cancer chez l'homme (à gauche) et la femme (à droite) de 1990 à 2018 (Defossez, 2019)	1
Figure 2 : Proposition d'arbre décisionnel pour les carcinomes indifférenciés (Couraud et al, 2019)	4
Figure 3 : Résumé de la prise en charge du mésothéliome pleural malin (Locatelli-Sanchez et al, 2019)	17
Figure 4 : Processus de carcinogénèse bronchique, d'après Hanahan et Weinberg, 2011	18
Figure 5 : Concept d'immunosurveillance d'après Schreiber et al, Dunn et al	20
Figure 6 : Cycle du cancer, d'après Chen et Mellman	22
Figure 7 : Voie PD-1/PDL-1 directe et indirecte, d'après Arasanz et al.	23
Figure 8 : Représentation de la voie CTLA-4 (Olive et al, 2011)	24
Figure 9 : Mécanisme d'action des immunothérapies anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab), anti PDL-1 (Atézolizumab, Durvalumab) et anti CTLA-4 (Ipilimumab)	25
Figure 10 : Différentes études évaluant l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV	28
Figure 11 : Spectre des toxicités induites par l'immunothérapie (Remon et al, 2018)	32
Figure 12 : Survie sans progression en fonction du type histologique et du statut PDL-1	40
Figure 13 : Survie sans progression en fonction de la réponse à l'immunothérapie administrée	41
Figure 14 : Répartition des toxicités en fonction de chaque organe ou système (entre parenthèses, le nombre de toxicités en valeur absolue)	42
Figure 15 : Nombre et grade des toxicités selon l'organe ou système atteint	42
Figure 16 : Toxicités dermatologiques et date de leur survenue	43
Figure 17 : Toxicités endocriniennes et date de leur survenue	44
Figure 18 : Toxicités rhumatologiques et date de leur survenue	44
Figure 19 : Toxicités digestives et date de leur survenue	45
Figure 20 : Toxicités respiratoires et date de leur survenue	45
Figure 21 : Toxicités cardiaques et date de leur survenue	46
Figure 22 : Toxicités rénales et date de leur survenue	47
Figure 23 : Toxicités hématologiques et date de leur survenue	47
Figure 24 : Survie sans progression en fonction du nombre de toxicités observées	50
Figure 25 : Survie sans progression en fonction de l'immunothérapie administrée	51
Figure 26 : Survie sans progression après un arrêt de l'immunothérapie pour toxicité	52
Figure 27 : Exemples d'atteintes interstitielle immuno allergique pulmonaire induite par l'immunothérapie avant et après traitement par corticothérapie	55
Figure 28 : Bilan à réaliser avant l'initiation d'un traitement par immunothérapie (Brahmer et al, 2018)	59
Figure 29 : Gestion des toxicités respiratoires selon les recommandations de l'ESMO (Haanen, 2017)	60

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
I. CANCER BRONCHIQUE.....	1
1. Le cancer bronchique : épidémiologie	1
2. Facteurs de risque du cancer bronchique.....	2
3. Histologie du cancer bronchique.....	3
4. Classification TNM des cancers bronchiques	4
5. Bilan diagnostique et pré-thérapeutique du cancer bronchique.....	6
6. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avant l'immunothérapie.....	7
6.1 Stades localisés : stades I et II	7
6.2 Stades localement avancés : stades IIIA, IIIB, IIIC.....	8
6.3 Stades métastatiques : stades IV	8
6.4 Cas des patients porteurs d'une mutation	9
7. Traitement du cancer bronchique à petites cellules.....	10
7.1 Stades localisés : stades I à III.....	10
7.2 Stades métastatiques : stades IV.....	11
II. MESOTHELIOME PLEURAL MALIN.....	11
1. Epidémiologie	11
2. Facteurs de risque de mésothéliome.....	11
3. Histologie du mésothéliome pleural malin.....	12
4. Classification TNM des mésothéliomes.....	12
5. Bilan diagnostique et pré-thérapeutique du mésothéliome pleural malin	13
6. Traitement du mésothéliome pleural malin	14
6.1 Stades précoces : Stades I et II voire IIIA	14
6.2 Stades avancés.....	15
7. Résumé de la prise en charge du mésothéliome pleural malin.....	17
III. SYSTEME IMMUNITAIRE ET CANCER	18
1. Carcinogénèse bronchique.....	18
2. Fonctionnement du système immunitaire.....	19
3. Rôle du système immunitaire dans le cancer.....	19
4. Mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire	21
5. Voie PD-1-PDL-1.....	22
6. Voie du CTLA-4	24
7. Développement de l'immunothérapie	24
7.1 Immunothérapie dans les CBNPC de stades IIIB non opérables non irradiables et IV.....	25
7.2 Immunothérapie dans les CBNPC de stade III.....	29
7.3 Immunothérapie dans les CBNPC de stade localisé.....	29
7.4 Immunothérapie et CBNPC avec mutation EGFR, ALK, ROS1	29
7.5 Immunothérapie et cancer bronchique à petites cellules	30
7.6 Immunothérapie et mésothéliome	30
8. Un profil de toxicité différent des chimiothérapies.....	31
MATERIEL ET METHODES.....	33
I. Définition de l'étude.....	33
II. Définition de la population	33
III. Données recueillies.....	33
IV. Analyse des toxicités	34
V. Analyse de la réponse tumorale	35

VI.	Considérations éthiques.....	36
VII.	Analyses statistiques.....	36
	RESULTATS.....	38
I.	Population étudiée	38
II.	Analyse des toxicités induites par l'immunothérapie	41
III.	Comparaison des patients en fonction de leur toxicité	48
IV.	Evaluation de la survie en fonction des toxicités	49
V.	Analyse des patients ayant présenté une pneumopathie interstitielle	52
	DISCUSSION.....	56
	CONCLUSION.....	63
	BIBLIOGRAPHIE.....	64
	ANNEXES.....	70

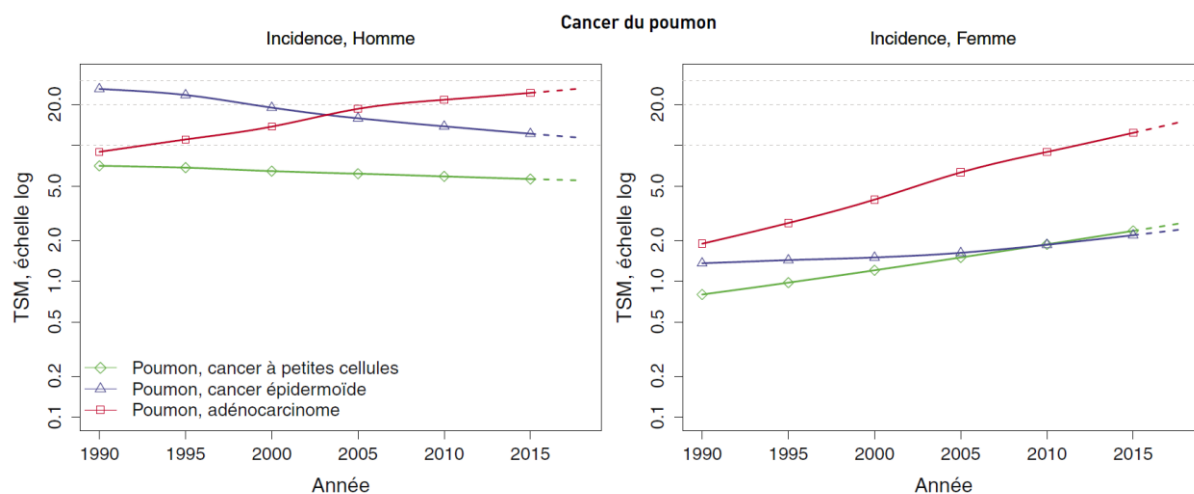
INTRODUCTION

I. CANCER BRONCHIQUE

1. Le cancer bronchique : épidémiologie

Avec 49100 nouveaux cas par an estimés en 2017 en France, le cancer bronchique est, par ordre de fréquence, le quatrième cancer après le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer de la prostate. Il s'agit du second cancer chez l'homme (32260 nouveaux cas estimés) et le troisième cancer chez la femme (16840 nouveaux cas estimés). Il est responsable de 31000 décès par an ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 2^{ème} cause chez la femme. En effet, la survie est médiocre ; tout stade confondu, elle est de 16% à 5 ans (Jéhanin *et al.*, 2017).

Le taux d'incidence du cancer bronchique, entre 1980 et 2012, stagne chez l'homme tandis qu'il augmente de 5,3% par an chez la femme. De même, la mortalité par cancer bronchique a diminué chez l'homme tandis qu'elle augmente chez la femme. Ces observations sont liées à l'augmentation du tabagisme chez la femme à partir des années 1960 et la diminution significative de celui-ci chez l'homme (figure 1).



[1] TSM : taux d'incidence standardisés sur la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années. Source : Données des registres des cancers du réseau Francim.

Figure 1 : Evolution de l'incidence de de la mortalité par cancer chez l'homme (à gauche) et la femme (à droite) de 1990 à 2018 (Defosse, 2019)

L'âge médian au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. L'âge médian au moment du décès est quant à lui de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

Dans le monde, on estime, en 2018, à 2,1 millions de nouveaux cas de cancer bronchique par an, ce qui en fait, avec le cancer du sein, la première cause de cancer. Il représente 11,6% de l'incidence des cancers. Il s'agit de la première cause de mortalité par cancer avec 1,8

millions de décès par an (18,4% du nombre total de décès par cancer) ([Observatoire mondial du cancer](#)).

2. Facteurs de risque du cancer bronchique

Le principal facteur de risque du cancer bronchique est connu ; il s'agit du tabagisme ([IARC, 2004](#)). Il serait responsable d'environ 80% des cancers bronchiques ([Institut National du Cancer](#)).

Quatre milles composants ont été identifiés dans la fumée de cigarette parmi lesquels soixante-neuf ont été étiquetés comme carcinogènes dans les années 2000. Parmi ceux-ci étaient retrouvés des hydrocarbures aromatiques, des hydrocarbures polycycliques, des hydrocarbures volatiles, des nitrohydrocarbures, des amines aromatiques, des amines N-hétérocycliques, des N-nitrosamines, des aldéhydes, et d'autres composés organiques divers ([Hoffman et al, 2001](#)).

Le lien entre le tabagisme et le développement d'un cancer du poumon a été établi dans les années 1950 ([Medical Research Council, 1957 ; Doll, 1998](#)).

Le principal facteur de risque de développement d'un cancer bronchique est la durée du tabagisme. L'âge de début précoce du tabagisme est donc un déterminant favorisant le développement du cancer bronchique ([IARC, 2004](#)). Le risque augmente également avec le nombre de cigarettes fumées par jour. D'autres facteurs de risques tels que le type d'inhalation et le type de cigarettes ont été décrits. L'arrêt du tabagisme est, quant à lui, associé à une réduction du risque de développement d'un cancer bronchique. Cependant, celui-ci reste plus élevé chez un ancien fumeur qu'un non-fumeur.

Le tabagisme favorise la survenue de tous les types histologiques de cancer bronchique ([IARC, 2004](#)).

Le cannabis inhalé favorise également le développement de ce type de cancer. En effet, la composition de sa fumée contient les mêmes toxiques et carcinogènes que ceux de la cigarette ([Moir et al, 2008 ; Taskin, 2013](#)).

Certains carcinogènes professionnels sont reconnus comme responsables de développement d'un cancer bronchique. Ainsi, l'étude de Mc Donald et al, en 1986, qui a repris plusieurs études de cohortes réalisées chez des patients exposés à l'amiante, démontre que cette exposition est un facteur de risque de développer un cancer bronchique. Tous les types de fibre d'amiante sont associés à ce facteur de risque. La durée et l'intensité de l'exposition sont les principaux déterminants favorisant le développement de cette néoplasie.

Elle est reconnue comme une maladie professionnelle, au même titre que l'exposition à d'autres carcinogènes professionnels tels que les rayonnements ionisants ou le benzène.

Parmi les autres carcinogènes environnementaux et professionnels décrits, on retrouve les gaz d'échappement des moteurs Diesel, le radon, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, la silice ou le cadmium. Un antécédent de radiothérapie du thorax favorise le développement d'un cancer bronchique ([Institut National du Cancer](#)).

3. Histologie du cancer bronchique

Les cancers bronchiques, regroupent les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC, 85% des cas de cancer bronchique) et les cancers bronchiques à petites cellules (15% des cas de cancer bronchique). Parmi les CBNPC, il existe trois principaux types histologiques : l'adénocarcinome, le plus fréquent, le carcinome épidermoïde, et, plus rarement, le cancer bronchique à grandes cellules ([Classification OMS 2015, Travis et al, 2015](#)).

L'adénocarcinome (45% des CBNPC) se définit par sa différenciation glandulaire. La recherche de mucines est positive. L'analyse immunohistochimique révèle une positivité du TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*) et une négativité de p40 et p63.

Le carcinome épidermoïde (30 à 35% des CBNPC), exprime, en analyse immunohistochimique, les protéines p40 et/ou p63 et parfois CK5/6 mais n'exprime pas TTF1.

Le carcinome à grandes cellules (5 à 10% des CBNPC), n'a de différenciation ni glandulaire, ni épidermoïde. L'ensemble des marqueurs immunohistochimiques cités précédemment ne sont pas exprimés.

Une proposition de classification des carcinomes indifférenciés est établie ci-contre (figure 2) :

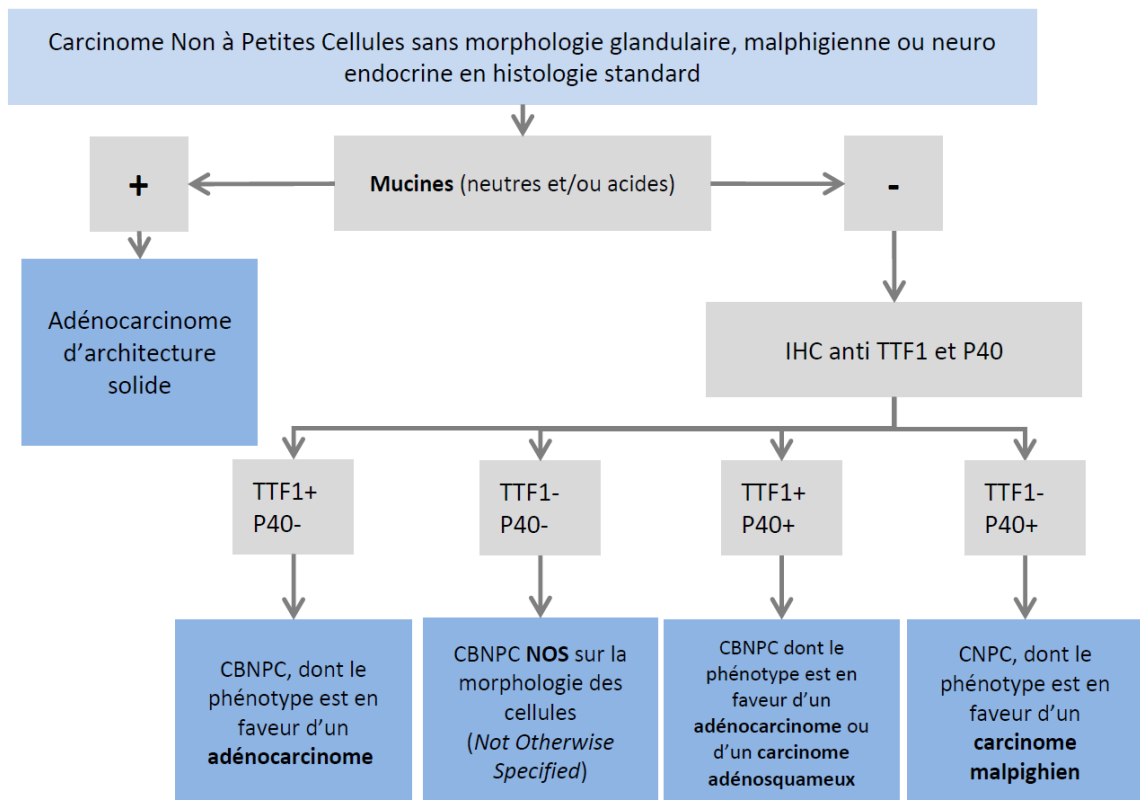


Figure 2 : Proposition d'arbre décisionnel pour les carcinomes indifférenciés (Couraud et al, 2019)

Les tumeurs neuroendocrines bronchiques incluent les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC). L'analyse anatomopathologique retrouve des cellules de petite taille, un nombre de mitoses par mm² élevé ainsi que des zones de nécrose fréquentes. En immunohistochimie, le marquage pour la *Neuron Specific Enolase* (NSE) est positif.

Les différents types histologiques de cancer bronchique sont détaillés en annexe (tableau 6).

4. Classification TNM des cancers bronchiques

La classification TNM permet de classer les cancers bronchiques selon les caractéristiques de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases (M). La 8^{ème} édition de la classification est présentée dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Classification TNM du cancer bronchique (8ème édition) (d'après Goldstraw et al, 2016)

Tumeur primitive (T)

Tx	Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c-à-d pas la bronche souche). T1a : Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension T1b : Tumeur > 1 cm mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension T1c : Tumeur > 2 cm mais ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 3 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de la bronche souche, sans atteinte de la carène - Invasion de la plèvre viscérale - Présence d'une atelectasie (ou d'une pneumopathie obstructive) lobaire ou pulmonaire. T2a : Tumeur > 3 cm mais ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension T2b : Tumeur > 4 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe - Envahissement direct d'une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris la plèvre pariétale et les tumeurs de l'apex), nerf phrénique, péricarde
T4	Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe homolatéral (différent de celui de la tumeur primitive) - Envahissement direct d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène.

Envahissement ganglionnaire

Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire
N1	Métastase aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux
N2	Métastase aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou aux ganglions sous-carénaux
N3	Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux

Métastases à distance

Mx	Métastases à distance non évaluables
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance M1a : Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux (ou péricardiques) ou épanchement pleural (ou péricardique) malin M1b : Métastase extra-thoracique unique M1c : Métastases extra-thoraciques multiples, intéressant un ou plusieurs organes.

Elle permet le classement des CBNPC selon 4 stades : localisé (stades I et II), localement avancé (stade III) et disséminé (stade IV). Plus le stade est élevé, plus le pronostic du cancer bronchique, résumé dans le tableau 2, est péjoratif.

Tableau 2 : Stade du CBNPC et pronostic selon le TNM (Eberhardt et al, 2015)

Stade	T	N	M	Survie à 5 ans cTNM	Survie à 5 ans pTNM
IA1	T1a	N0	M0	92%	90%
IA2	T1b	N0	M0	83%	85%
IA3	T1c	N0	M0	77%	80%
IB	T2a	N0	M0	68%	73%
IIA	T2b	N0	M0	60%	65%
IIB	T1a-c	N1	M0	53%	56%
	T2a-b	N1	M0		
	T3	N0	M0		
IIIA	T1a-c	N2	M0	36%	41%
	T2a-b	N2	M0		
	T3	N1	M0		
	T4	N0-1	M0		
IIIB	T1a-c	N3	M0	26%	24%
	T2a-b	N3	M0		
	T3-4	N2	M0		
IIIC	T3-4	N3	M0	13%	12%
IVA	Tout T	Tout N	M1a-b	10%	
IVB	Tout T	Tout N	M1c	0%	

5. Bilan diagnostique et pré-thérapeutique du cancer bronchique

Avant toute décision thérapeutique, il est nécessaire d'évaluer le stade de la maladie. De celui-ci dépend le traitement ainsi que le pronostic du patient.

L'atteinte loco-régionale est notamment évaluée par le scanner thoracique. Celui-ci permet en effet d'évaluer l'atteinte tumorale primitive, l'atteinte médiastinale, l'extension pariétale et l'atteinte ganglionnaire intrathoracique. La fibroscopie bronchique, examen diagnostique, peut permettre de détecter des atteintes médiastinales en cas de refoulement, bourgeonnement ou infiltration tumorale.

Le bilan d'extension métastatique doit être réalisée par le scanner abdomino-pelvien à la recherche de lésions secondaires à l'étage sous diaphragmatique. Au niveau cérébral, l'examen de référence pour la recherche de lésions secondaires est l'IRM. A défaut, un scanner cérébral injecté peut être réalisé.

La Tomographie à émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) est indispensable en cas de suspicion de maladie localisée ou localement avancée pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale ou par radiothérapie curative. L'atteinte

ganglionnaire dépistée par TEP, quand cela est possible, doit être confirmée par un diagnostic histologique de l'adénopathie si la nature bénigne ou maligne modifie la prise en charge thérapeutique (AURA, 2019 ; INCA, 2016).

Le bilan diagnostique repose sur la réalisation de prélèvements tumoraux pour une analyse histologique. En fonction de la localisation tumorale, et de l'extension, le diagnostic histologique peut s'obtenir par la réalisation d'une fibroscopie bronchique, d'une échoendoscopie bronchique ou d'une ponction transpariétale guidée par le scanner. Il est recommandé d'obtenir un nombre de biopsies supérieur à 3, et idéalement à 5.

L'analyse histologique permet d'identifier le type de cancer bronchique selon la classification décrite précédemment. Il est également recommandé de rechercher des altérations moléculaires pour tout carcinome bronchique non à petites cellules non épidermoïde de stade avancé et pour les carcinomes épidermoïdes de stade avancé chez les non-fumeurs. Les mutations génétiques à rechercher se situent dans les gènes *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* et les translocations impliquant *ALK* et *ROS*. Les mutations des gènes *cMET* et *HER2* peuvent être également recherchées. Une analyse immunohistochimique du marquage PDL1 de tous les CBNPC de stade III non résecables et stade IV doit être effectuée.

6. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avant l'immunothérapie

6.1 Stades localisés : stades I et II

Un bilan d'opérabilité doit être réalisé comprenant une évaluation cardio-vasculaire ainsi que des explorations fonctionnelles respiratoires évaluant le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et la Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Le traitement chirurgical consiste en une exérèse complète anatomique avec curage ganglionnaire homolatéral, de préférence par chirurgie vidéo assistée pour les stades précoces.

Pour les stades classés pII et pIII, après analyse anatomopathologique de la pièce opératoire et du curage ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante est préconisée. Elle associe le cisplatine à une dose de 80mg/m², à la vinorelbine à une dose de 30mg/m² à raison d'un cycle tous les 21 jours et une durée totale de 4 cycles. En cas de contre-indication, il peut se discuter une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel.

En cas d'inopérabilité du patient, une radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être proposée en l'absence d'atteinte ganglionnaire associée. Sinon, il peut se discuter la réalisation d'une radiothérapie conventionnelle.

6.2 Stades localement avancés : stades IIIA, IIIB, IIIC

Certains patients de stade IIIA peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. Dans ce cas, une chimiothérapie néo-adjuvante ou post opératoire doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les autres stades, le traitement comprend une radio-chimiothérapie concomitante, de préférence ou, à défaut, séquentielle (Giraud *et al*, 2016 ; Aupérin *et al*, 2010). La radiothérapie permet un traitement local de la tumeur tandis que la chimiothérapie réduit et prévient la survenue de micrométastases mais agit aussi comme radio-sensibilisateur (Yoon *et al*, 2017).

Il s'agit d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Les schémas thérapeutiques les plus utilisés sont cisplatine-vinorelbine, cisplatine-étoposide ou carboplatine-paclitaxel. Pour les carcinomes non épidermoïdes, la chimiothérapie par cisplatine-pemetrexed peut être utilisée (Couraud *et al*, 2019).

6.3 Stades métastatiques : stades IV

Avant l'avènement de l'immunothérapie, le traitement des formes avancées de cancer bronchique était basé sur la chimiothérapie. Il s'agit d'une association de chimiothérapies dont un sel de platine. En 2002, Schiller *et al* ont comparé quatre associations : cisplatine-paclitaxel, cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel et carboplatine-paclitaxel. Il n'existait aucune différence entre ces quatre groupes en termes de survie globale et de survie sans progression (Schiller *et al*, 2002). Pour les carcinomes non épidermoïdes, il a été démontré que la survie globale lors de l'utilisation la chimiothérapie par cisplatine-pemetrexed était supérieure à la chimiothérapie par cisplatine-gemcitabine. Cependant, ce n'est pas le cas pour les carcinomes épidermoïdes où ce doublet ne doit pas être utilisé (Scagliotti *et al*, 2008).

Pour les patients dont le performans status est à 2, âgé ou présentant des comorbidités, l'utilisation du carboplatine à la place du cisplatine est recommandée.

Il a été montré que l'ajout de bévacizumab, traitement anti-angiogénique, anti VEGF, augmentait significativement la survie sans progression et la survie globale. Cela s'accompagne cependant d'une recrudescence de certains effets secondaires notamment l'hypertension artérielle, la protéinurie, les évènements hémorragiques et la neutropénie fébrile ou non (Scoria *et al*, 2012, Sandler *et al*, 2006).

Après la réalisation de quatre à six cycles de chimiothérapie, en l'absence de progression, les patients atteints d'un carcinome non épidermoïde peuvent recevoir une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed en monothérapie, qu'ils aient reçu ou non du pemetrexed lors

des quatre à six premiers cycles de traitement. Si les patients ont reçu du bevacizumab, un traitement de maintenance avec cette molécule peut être également entrepris. Ces traitements sont poursuivis jusqu'à progression ou toxicité.

Le traitement de seconde ligne, après progression, dépend de l'état général du patient, de l'histologie ainsi que des thérapeutiques déjà reçues. Pour les carcinomes épidermoïdes il pouvait être proposé le docetaxel ou l'erlotinib. Pour les carcinomes épidermoïdes, un traitement par pemetrexed, docetaxel ou paclitaxel pouvait être entrepris.

6.4 Cas des patients porteurs d'une mutation

6.1.1 Mutation d'*EGFR*

Dix pour cent des patients présentent une mutation activatrice du gène *EGFR* qui code pour le récepteur du même nom. Les principales mutations décrites sont une délétion de l'exon 19 ou une mutation de l'exon 21 (mutation L858R ou L861R). Il a été développé des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ciblant ces mutations : le géfitinib et l'erlotinib, TKI de première génération, ainsi que l'afatinib, TKI de seconde génération. Tous ces traitements ont démontré leur supériorité par rapport à la chimiothérapie (Lee et al, 2015).

L'osimertinib, TKI de troisième génération, a, quant à lui, démontré sa supériorité en comparaison aux TKI de première génération ; la survie sans progression était de 18,9 mois contre 10,2 mois respectivement (Ohe et al, 2019). Cependant, il n'a pas encore obtenu son remboursement en France en première ligne.

En cas de progression, il est important de rebiopsier la tumeur ou d'analyser l'ADN tumoral circulant à la recherche de la mutation T790M qui, en cas d'utilisation de TKI de première ou deuxième génération en première ligne de traitement, permet l'instauration de l'osimertinib. En effet, ce dernier a démontré son efficacité sur cette mutation de résistance (Goss et al, 2016). En cas de mutation autre que T790M, une chimiothérapie peut être initiée.

1.1.1 Réarrangement d'*ALK*

Les réarrangements du gène *ALK* sont retrouvés chez 5% des patients atteints de CBNPC et sont responsables d'une activation de voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse.

Le traitement actuel de référence est l'alectinib, qui a montré sa supériorité par rapport au crizotinib. En effet, la survie sans progression était de 34,8 mois dans le bras Alectinib et de 10,9 mois dans le bras Crizotinib (Camidge et al, 2019). L'alectinib possède également une meilleure efficacité sur les métastases cérébrales (Gadgeel et al, 2018). Le brigatinib semble avoir une meilleure efficacité que le crizotinib (Camidge et al, 2018).

En seconde ligne, le traitement diffère selon le type de progression. En effet, s'il est objectivé une progression locale, la poursuite de l'anti-ALK peut être envisagée en y associant un traitement local. La recherche d'une mutation de résistance est importante puisqu'elle peut permettre d'adapter au mieux la thérapeutique à envisager en deuxième ligne.

7.1.1 Réarrangement de *ROS1*

Un réarrangement du gène *ROS1* est retrouvé chez approximativement 1% des patients atteints de CBNPC. Le gène *ROS1* code pour un récepteur tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline.

En première ligne de traitement, l'administration de crizotinib est recommandée. La médiane de survie sans progression est de 9,1 mois, avec une survie sans progression, à 1 an, de 44% (Mazières *et al*, 2015).

8.1.1 Mutation *BRAF V600E*

Cette mutation est présente dans environ 1% des CBNPC. Elle est notamment rencontrée dans le mélanome. L'association Dabrafénib et Tramétinib a montré son efficacité dans le cancer bronchique, à la fois en première ligne et en deuxième ligne de traitement (Planchard *et al*, 2017 ; Planchard *et al*, 2016). Le traitement a obtenu une AMM européenne mais n'a pas obtenu son remboursement en France.

En deuxième ligne un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine peut être envisagé.

7. **Traitement du cancer bronchique à petites cellules**

7.1 Stades localisés : stades I à III

Contrairement au cancer bronchique non à petites cellules, le traitement des stades localisés ne repose pas sur la chirurgie mais sur l'association chimiothérapie et radiothérapie.

La chimiothérapie associe un sel de platine, le cisplatine à une dose de 80 à 100 mg/m² et un inhibiteur de topoisomérase II, l'étoposide à 80 à 120 mg/m², tous les 21 jours. Quatre cycles de chimiothérapie sont effectués.

La radiothérapie doit, quant à elle, débiter au plus tard à la 6^{ème} semaine après le début du traitement de chimiothérapie c'est-à-dire avant le troisième cycle de chimiothérapie. De préférence celle-ci se déroule en modulation d'intensité.

Après la séquence de traitement, si le bilan d'évaluation est en faveur d'une réponse complète, le patient doit bénéficier d'une irradiation encéphalique prophylactique (Souquet *et al*, 2019).

7.2 Stades métastatiques : stades IV

Le traitement des CBPC métastatiques repose uniquement sur la chimiothérapie. Comme pour les stades localisés, celle-ci comprend l'association de cisplatine et d'étoposide aux mêmes doses que précédemment. En cas de patient âgé ou fragile, ou de contre-indication au cisplatine, un traitement par carboplatine à une dose AUC 5 peut être administré à la place de ce dernier. Six cycles de traitements peuvent être réalisés. Si le patient est en très bon état général, avec un performans status de 0 ou 1, un traitement par cisplatine à 100 mg/m², étoposide à 100 mg/m², cyclophosphamide à 400 mg/m² et épirubicine à 40mg/m² peut être envisagé (Souquet et al, 2019).

En cas de progression après la première ligne de chimiothérapie, le traitement de seconde ligne dépend du délai entre la fin du traitement initial et la progression. Les patients dit « hautement sensibles » c'est-à-dire rechutant après plus de six mois et les patients « sensibles » c'est-à-dire rechutant après trois à six mois, peuvent bénéficier d'une nouvelle chimiothérapie par cisplatine (ou carboplatine) et étoposide. Les patients « résistants », c'est-à-dire en progression moins de trois mois après le traitement de première ligne, peuvent être traités par une seconde ligne de chimiothérapie. Deux options peuvent être envisagées : un traitement par topotécan intraveineux ou per os, ou un traitement par cyclophosphamide, adriamycine et vincristine. Pour les patients « réfractaires » progressant sous traitement de première ligne, il n'existe pas de standard thérapeutique et la prise en charge doit être discutée en RCP (Souquet et al, 2019).

II. MESOTHELIOME PLEURAL MALIN

1. Epidémiologie

Le mésothéliome est une maladie rare, touchant 800 à 1000 personnes par an. Il s'agit d'une maladie des séreuses touchant essentiellement la plèvre, plus rarement le péritoine ou le péricarde. Il s'agit d'une maladie à prédominance masculine (4 hommes pour 1 femme) dont le pic d'incidence est prévu aux alentours de 2020. L'âge moyen au diagnostic est de 75 ans. La médiane de survie est de l'ordre de 8 à 10 mois après le diagnostic (Locatelli-Sanchez et al, 2019).

2. Facteurs de risque de mésothéliome

Le principal facteur de risque de développement de ce type de cancer est l'exposition à l'amiante. Le lien entre cette exposition et la survenue d'un mésothéliome est démontré depuis les années 1960 (Wagner et al, 1960). Il survient majoritairement 30 à 50 ans après

l'exposition. Celle-ci est, dans la plupart des cas d'origine professionnelle, avec le développement de l'industrie après la guerre. Elle peut également être domestique ou environnementale. Bien qu'une faible exposition à l'amiante puisse être un facteur de risque de développement d'un mésothéliome, la durée et l'intensité de l'exposition semblent être des facteurs favorisant la survenue de ce cancer.

Des facteurs de risque génétiques ont également été identifiés tels que la perte d'expression de *BAP1*, gène suppresseur de tumeur. Il code pour la protéine, du même nom, une désubiquitylase impliquée dans la réparation de l'ADN et la différenciation cellulaire. La présence d'une mutation constitutionnelle de *BAP-1*, beaucoup plus rare que les mutations acquises, peut être à l'origine du développement d'un mésothéliome mais également d'autres néoplasies telles que les mélanomes uvéaux et cutanés ou les tumeurs mélanocytaires bénignes (Locatelli-Sanchez et al, 2019 ; Nevière et al, 2019 ; Panou et al, 2018).

3. Histologie du mésothéliome pleural malin

Le diagnostic anatomopathologique est parfois difficile. Il a donc été créé, en France, un groupe de relecture des cas de suspicion de mésothéliome appelé MESOPATH. Les trois types histologiques principaux sont le mésothéliome épithélioïde, sarcomatoïde et biphasique. Les deux derniers types histologiques ont un pronostic plus mauvais.

En immunohistochimie, il existe des marqueurs de type mésothélial tels que la calrétinine, les cytokératines 5 et 6, WT-1, D2-40. Cependant, aucun d'eux n'est spécifique du mésothéliome. Pour le diagnostic de mésothéliome, il est également important de rechercher la négativité de marqueurs de carcinome tels que Be72.3, Bg8, BerEP4, MOC 31. Une positivité du TTF1 permet également d'exclure le diagnostic de mésothéliome (Galateau-Salle et al, 2015).

4. Classification TNM des mésothéliomes

Comme pour le cancer bronchique, il existe une classification des mésothéliomes selon les caractéristiques de la tumeur (T), de l'atteinte ganglionnaire (N) et de la présence de métastases à distance (M). Elle est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Classification TNM du mésothéliome

Tumeur primitive (T)

T1	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale
T2	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte du muscle diaphragmatique - Atteinte du parenchyme pulmonaire

T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résecable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte du fascia endothoracique - Extension à la graisse médiastinale - Extension nodulaire isolée, résecable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale - Atteinte péricardique non transmurale
T4	Tumeur localement avancée non résecable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale - Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine - Extension directe à la plèvre controlatérale - Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde

Envahissement ganglionnaire

Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire
N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques
N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux

Métastases à distance

Mx	Métastases à distance non évaluables
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Cette classification permet de classer le mésothéliome selon différents stades. De celui-ci dépend le pronostic de la maladie.

Tableau 4 : Classification par stade du mésothéliome

	N0	N1	N2	M1
T1	IA	II	IIIB	IV
T2	IB	II	IIIB	IV
T3	IB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IV

5. Bilan diagnostique et pré-thérapeutique du mésothéliome pleural malin

Le scanner thoracique est l'examen d'imagerie principal pour le diagnostic et le bilan d'extension. En effet, après injection de produit de contraste, il permet l'étude de la plèvre où il est généralement observé un épaissement pleural. Le scanner permet également

d'apprécier son caractère festonné et la présence de plaques pleurales, témoins d'une exposition à l'amiante. Il est possible d'évaluer l'extension à la recherche d'atteinte diaphragmatique, médiastinale, péricardique ou encore myocardique. Le scanner met généralement en évidence un épanchement pleural associé (Locatelli Sanchez *et al*, 2019).

L'IRM est un examen intéressant pour la recherche d'une atteinte diaphragmatique et des gros vaisseaux, notamment en cas de prise en charge chirurgicale.

La TEP-TDM peut également être utilisée pour le bilan d'extension de la maladie à la recherche d'adénopathies ou d'une atteinte extra-thoracique.

La réalisation d'une thoroscopie chirurgicale reste l'examen clé pour le diagnostic histologique de mésothéliome. Elle permet l'exploration de la cavité pleurale dans son ensemble. La présence de plaques pleurales peut être recherchée. De plus, elle permet la réalisation de biopsies au niveau de la plèvre. Le diagnostic histologique de mésothéliome étant difficile, les biopsies de la plèvre pariétale doivent être profondes, idéalement jusqu'à la graisse sous pleurale, larges et multiples. En cas d'épanchement pleural, un talcage, dans le même temps, peut être réalisé.

6. Traitement du mésothéliome pleural malin

Le mésothéliome étant une maladie rare, la prise en charge de cette pathologie n'est pas standardisée, notamment pour les stades pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. L'ensemble des thérapeutiques utilisées, d'autant plus pour les indications chirurgicales, doivent être discutées et validées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

6.1 Stades précoces : Stades I et II voire IIIA

En cas de stade précoce, une prise en charge chirurgicale peut être discutée. L'objectif est d'obtenir une réduction tumorale maximale. En effet, la résection tumorale complète est difficile à obtenir (Richards *et al*, 2010). Les différentes méthodes chirurgicales ont été bien définies en 2011 (Rice *et al*, 2011).

La pleurectomie/décortication a pour objectif une exérèse de la plèvre pariétale et de la plèvre viscérale. Le poumon est laissé en place de même que le diaphragme et le péricarde. Cette méthode chirurgicale n'est possible que pour les stades très localisés de mésothéliome. : stade IA ou IB.

La pleurectomie/décortication élargie, consiste, en plus de l'exérèse des plèvres pariétales et viscérales, en une exérèse du diaphragme et du péricarde. Elle est possible pour des mésothéliomes de stade précoce T1, T2, parfois T3.

Dans ces deux techniques, le poumon reste fonctionnel. Elles permettent également la réalisation d'une symphyse pleurale et empêchent la récurrence d'un épanchement pleural. Elles ont une morbidité bien moindre que la pleuropneumectomie.

L'autre technique chirurgicale est la pleuropneumectomie élargie qui consiste en la réalisation d'une exérèse de la plèvre pariétale, du poumon, du diaphragme et du péricarde homolatéral. Il s'agit donc d'une chirurgie très lourde avec une morbi-mortalité importante. Elle ne doit donc être réservée qu'à des patients sélectionnés. (Treasure *et al*, 2011 ; Cao *et al*, 2014 ; Taioli *et al*, 2015). La décision de réaliser un tel geste chirurgical nécessite l'avis de la RCP nationale MESOCLIN.

Après la prise en charge chirurgicale, il peut se discuter la réalisation d'une radiothérapie de l'hémithorax homolatéral, de préférence en modulation d'intensité afin de limiter les toxicités pulmonaires notamment les pneumopathies radiques qui peuvent être sévères (Komaki *et al*, 2006 ; Rice *et al*, 2007). Elle permet de limiter le risque de rechute loco-régionale.

La réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante est également envisageable.

6.2 Stades avancés

Depuis 2003, et la démonstration de la supériorité de l'association cisplatine à 75mg/m² avec le pemetrexed à 500 mg/m² toutes les trois semaines pendant 6 cycles, en comparaison au cisplatine seul, cette association de chimiothérapie est le traitement de référence du mésothéliome pleural malin de stade avancé. La médiane de survie y était de 12,7 mois dans le bras Cisplatine-pemetrexed contre 9,3 mois dans le bras contrôle (Vogelzang *et al*, 2003). Des études de phase II ont également étudié l'association Cisplatine-Gemcitabine qui pourrait être une alternative thérapeutique (Van Haarst *et al*, 2002 ; Nowak *et al*, 2002).

L'utilisation du carboplatine, en remplacement du cisplatine a également pu être étudiée. Cette molécule semble également active avec une bonne tolérance globale. Santoro *et al* ont démontré que la chimiothérapie par carboplatine-pemetrexed, en comparaison à la chimiothérapie cisplatine-pemetrexed, permettait d'obtenir un même taux de survie globale à 1 an et une même médiane de survie sans progression (Ceresoli *et al*, 2006 ; Santoro *et al*, 2008). Cette molécule peut donc être utilisée en cas de contre-indication au cisplatine.

Une étude de phase III a également étudié l'intérêt de l'association du bevacizumab, traitement antiangiogénique antiVEGF, avec la chimiothérapie par cisplatine et alimta puis en

maintenance. Il a été démontré une amélioration de la survie globale de 18,8 mois contre 16,1 mois dans le bras contrôle (Zalcman et al, 2016).

En cas de progression après une première ligne, il n'existe pas de traitement validé. Cependant, en cas d'intervalle prolongé entre la première ligne par sel de platine en association avec le pemetrexed et la progression, le pemetrexed peut être de nouveau utilisé (Zalcman et al, 2011 ; Zucali et al, 2012). L'utilisation de vinorelbine en monothérapie est une alternative thérapeutique puisque, en deuxième ligne, elle a montré une réponse objective dans 16% des cas et une survie globale de 9,6 mois (Stebbing et al, 2009).

La radiothérapie, en cas de stade avancé, a essentiellement deux indications. Elle peut s'effectuer sur les points de ponction, les orifices de drainages ou de thoracoscopie afin d'éviter les nodules de perméation. D'autre part, elle peut avoir un objectif antalgique.

7. Résumé de la prise en charge du mésothéliome pleural malin

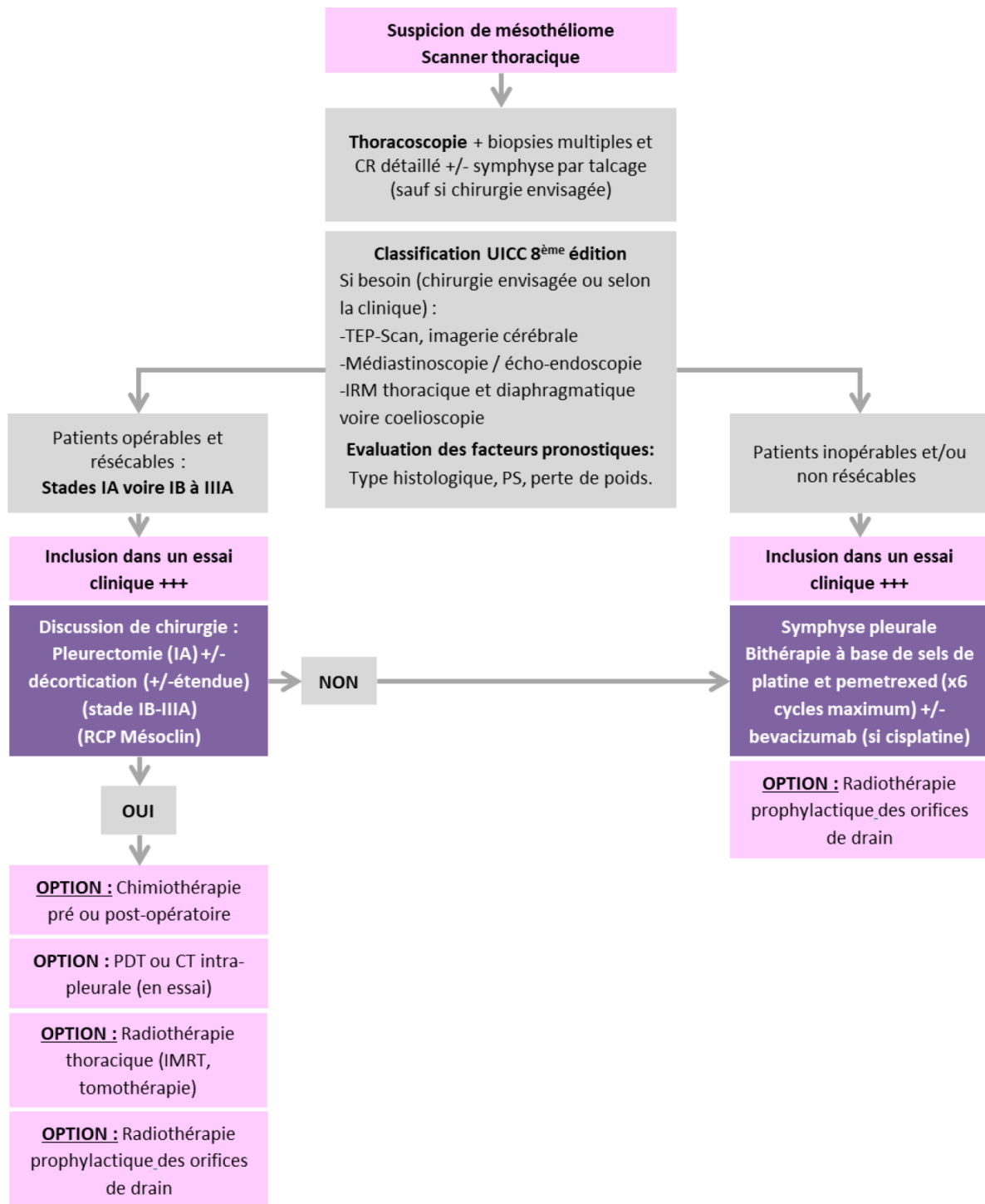


Figure 3 : Résumé de la prise en charge du mésothéliome pleural malin (Locatelli-Sanchez et al, 2019)

III. SYSTEME IMMUNITAIRE ET CANCER

1. Carcinogénèse bronchique

La carcinogénèse bronchique suit le schéma général de la carcinogénèse décrit par Hanahan et Weinberg en 2000 (Hanahan et Weinberg, 2000). C'est un processus multi-étapes au cours duquel les cellules épithéliales saines acquièrent une indépendance vis-à-vis des signaux de croissance, un potentiel réplcatif illimité par dérégulation du cycle cellulaire, un potentiel angiogénique, un phénotype invasif et métastatique, et parviennent à échapper à l'apoptose. Depuis 2011, Hanahan et Weinberg ont décrit de nouveaux processus de carcinogénèse. En effet, la tumeur crée un environnement pro inflammatoire, échappe au système immunitaire, dérégulent le métabolisme cellulaire énergétique, favorise les mutations et l'instabilité génomique (figure 4).

L'acquisition de ces propriétés est due à l'accumulation d'altérations génétiques touchant des oncogènes et/ou gènes suppresseurs de tumeurs, qui participent à la régulation du cycle cellulaire.

Les oncogènes codent pour des protéines qui permettent la transduction d'un signal permettant la transition en phase G1/S, la différenciation cellulaire, l'invasion ou la survie cellulaire. La mutation d'un seul allèle est responsable d'une protéine active mutée.

Les gènes suppresseurs de tumeurs codent pour des protéines régulant négativement la prolifération cellulaire, stimulant l'apoptose, régulant l'intégrité du génome, ou contrôlant la réparation de l'ADN. La perte d'expression de ces protéines nécessite une mutation des 2 allèles du gène.

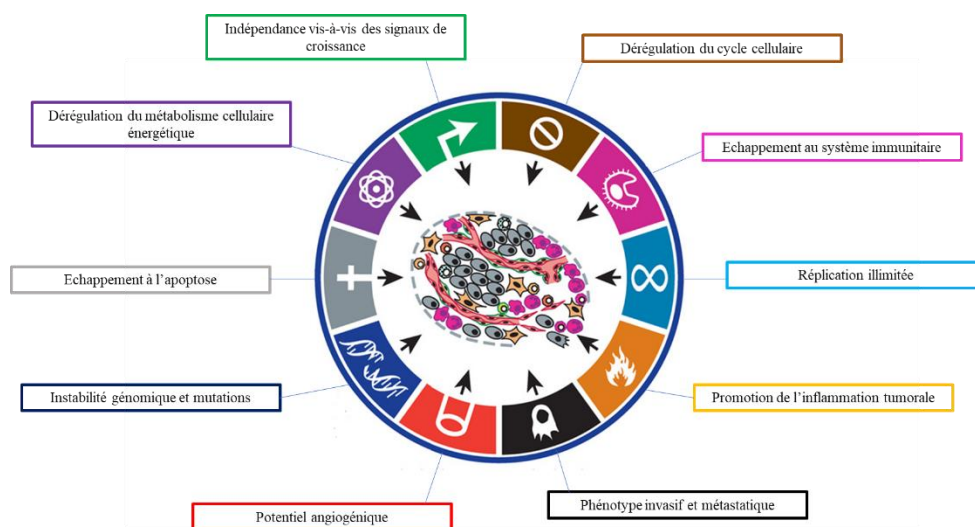


Figure 4 : Processus de carcinogénèse bronchique, d'après Hanahan et Weinberg, 2011

2. Fonctionnement du système immunitaire

Il existe deux types cellulaires impliqués dans le système immunitaire : les cellules de l'immunité innée et les cellules de l'immunité adaptative. Ces cellules sont capables de reconnaître des antigènes appartenant au non soi ou alors des cellules anormales telles que les cellules cancéreuses.

Les cellules de l'immunité innée comprennent les cellules *natural killer (NK)*, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Du fait de leur capacité de réaction immédiate, elles constituent la première ligne de défense de l'organisme. Elles reconnaissent, via des récepteurs appelés « *pattern recognition receptors* » (PPR), des motifs conservés exprimés par les micro-organismes appelés PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*). (Corvaisier-Chillon et Beauvillain, 2010). Les cellules NK reconnaissent les cellules du soi du fait qu'elles possèdent des antigènes à leur surface capables de reconnaître le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I présent sur les cellules de l'organisme. Si elles ne peuvent pas se lier au CMH, les cellules NK libèrent alors des agents cytotoxiques lysant la cellule. Cette libération entraîne la stimulation des macrophages et des cellules dendritiques qui font le lien avec le système de l'immunité adaptative.

Ce dernier comprend les lymphocytes B et T. Les lymphocytes T sont les cellules clés de la réponse immunitaire adaptative. Ces cellules n'agissent pas immédiatement après une agression mais peuvent persister pendant plusieurs mois ou années après leur activation. Elles sont capables de reconnaissance spécifique, d'apprentissage et de mémoire. Les lymphocytes T reconnaissent des peptides antigéniques issus de la dégradation de protéines cellulaires induite par l'immunité innée et non médiée par le système immunitaire. Les lymphocytes B, via leur récepteur BCR reconnaissent directement les antigènes. Quant aux lymphocytes T, via leur récepteur TCR, ils reconnaissent les antigènes présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité. Une fois activés, ces derniers peuvent se différencier en lymphocyte T CD4+ qui interagit avec le CMH II présent sur les cellules présentatrices d'antigènes (cellules de l'immunité innée). Ils vont produire des cytokines ayant pour but d'activer ou d'inhiber le système immunitaire et ont un rôle de chef d'orchestre de la réponse immunitaire. Les lymphocytes CD8+ interagissent avec le CMH I présent sur toutes les cellules et ont un rôle cytotoxique (Benzaquen et al, 2018).

3. Rôle du système immunitaire dans le cancer

Le système immunitaire joue un rôle dans le développement ou non d'un cancer. Des expérimentations, chez l'animal, ont démontré que l'immunodépression favorise la formation

tumorale (Vesely et al, 2011 ; Schreiber et al, 2011). De même, chez l'Homme, l'immunodépression favorise le développement de cancers. Ainsi, chez les patients greffés, l'immunodépression chronique induite par les traitements anti-rejet, est reconnue comme un facteur de risque de développement d'un cancer. Ces patients ont plus de deux fois plus de risque de développer un cancer que la population générale (Guillemin et al, 2017).

Il joue différents rôles pour prévenir le cancer : il protège l'organisme d'infections virales et donc de tumeurs induites par les virus, il prévient la survenue d'un environnement pro inflammatoire qui favorise la tumorigénèse, il élimine des cellules tumorales dans certains tissus car ces cellules expriment des ligands activant l'immunité innée, ou des antigènes tumoraux reconnus par les lymphocytes du système immunitaire adaptatif.

Il existe donc une immunosurveillance vis-à-vis des cellules cancéreuses qui se distingue en 3 différentes phases : phase d'élimination, phase d'équilibre et phase d'échappement (Schreiber et al, 2011 ; Dunn et al, 2002) (figure 5).

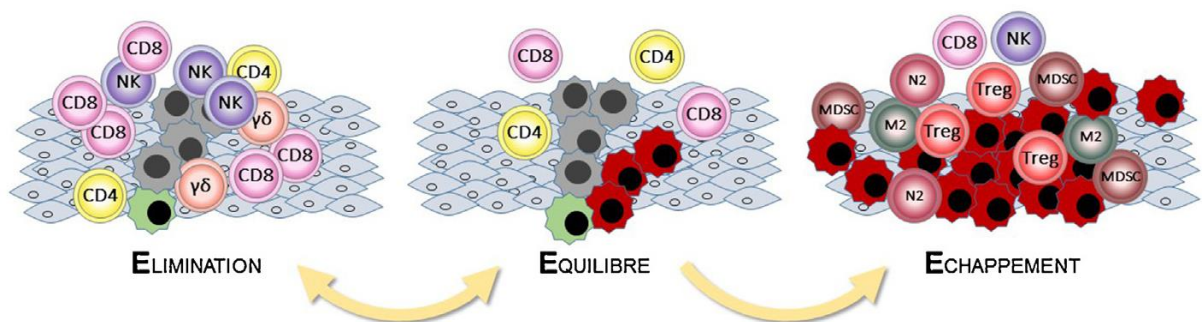


Figure 5 : Concept d'immunosurveillance d'après Schreiber et al, Dunn et al

Lors de la phase d'élimination, les cellules du système immunitaire inné et adaptatif interagissent pour détecter la présence de cellules tumorales et les détruire avant que celles-ci ne soient cliniquement significatives. L'un des mécanismes de cette activation pourrait être la production d'interféron par les cellules tumorales qui provoquerait l'activation des cellules NK et induirait la réponse immunitaire adaptative antitumorale. L'expression de ligands de stress par les cellules tumorales activerait des récepteurs de l'immunité innée qui relarguent des cytokines pro-inflammatoires et immunomodulatrices créant un micro-environnement propice au développement d'une réponse immunitaire adaptative anti-tumorale spécifique (Schreiber et al, 2011 ; Guerra et al, 2008).

La phase d'équilibre survient lorsque des cellules tumorales survivent à la phase d'élimination. Il existe un équilibre entre le développement des cellules tumorales et leur

destruction par le système immunitaire. Cet état de latence peut se prolonger pendant plusieurs années. Ce sont des travaux chez la souris qui ont suggéré la présence de cet état d'équilibre maintenu par le système immunitaire (Koebel *et al*, 2007).

Lors de la phase d'échappement, les cellules tumorales ont détourné les mécanismes d'immunosurveillance permettant leur multiplication et leur dissémination locale ou à distance. Il existe un état d'immunotolérance propice à la croissance tumorale. La tumeur devient alors détectable cliniquement et peut être symptomatique (Schreiber *et al*, 2011).

4. Mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire

Chen et Mellman ont décrit un cycle du cancer expliquant l'interaction des cellules cancéreuses avec le système immunitaire (Chen et Mellman, 2013) (figure 6). Lors de la première étape, les néoantigènes des cellules tumorales sont reconnus par les cellules dendritiques présentes dans le microenvironnement tumoral. Les cellules dendritiques présentent alors les antigènes aux lymphocytes T (2^{ème} étape) qui se polarisent et s'activent (3^{ème} étape). Ils s'infiltrent, via la circulation sanguine, jusqu'au site tumoral (4^{ème} étape) et s'infiltrent dans la tumeur (5^{ème} étape). Les cellules tumorales sont alors reconnues par les lymphocytes T (6^{ème} étape) et sont alors détruites (7^{ème} étape).

Les cellules tumorales sont issues des cellules de l'organisme. Ainsi, leurs néoantigènes peuvent être exprimés dans des tissus sains, ce qui provoque une tolérance immunitaire. L'interaction lymphocytes T et cellules tumorales est donc moins importante et la réponse immunitaire s'en retrouve diminuée. Une forte affinité des lymphocytes T avec les antigènes des cellules tumorales renforce la réponse immunitaire (Bos *et al*, 2012 ; Benquazen *et al*, 2018).

La tumeur est également capable d'inhiber la production de cytokines anti-tumorales et peut produire des cytokines inhibitrices de l'immunité telles que le TGF β et l'IL10. Or l'IL-10 inhibe la prolifération des lymphocytes T effecteurs en provoquant l'arrêt du cycle cellulaire et la génération de cellules myéloïdes immunosuppressives. Le TGF β , quant à lui, permet la conversion des lymphocytes T en lymphocytes Treg. Or les lymphocytes Treg ont une action immunomodulatrice puisqu'ils permettent le maintien de la tolérance au soi et préviennent l'apparition de maladies auto-immunes (Corvaisier-Chillon et Beauvillain, 2010).

Les cellules cancéreuses peuvent également moduler l'activité des cellules NK via la diminution de l'expression de leurs récepteurs NKG2D et en exprimant des ligands interagissant avec ces récepteurs (Waldhaeur et Steinle, 2008).

De plus, la stimulation prolongée des lymphocytes T peut induire une tolérance immunitaire via l'inactivation de ces lymphocytes ou leur conversion en lymphocytes T régulateurs.

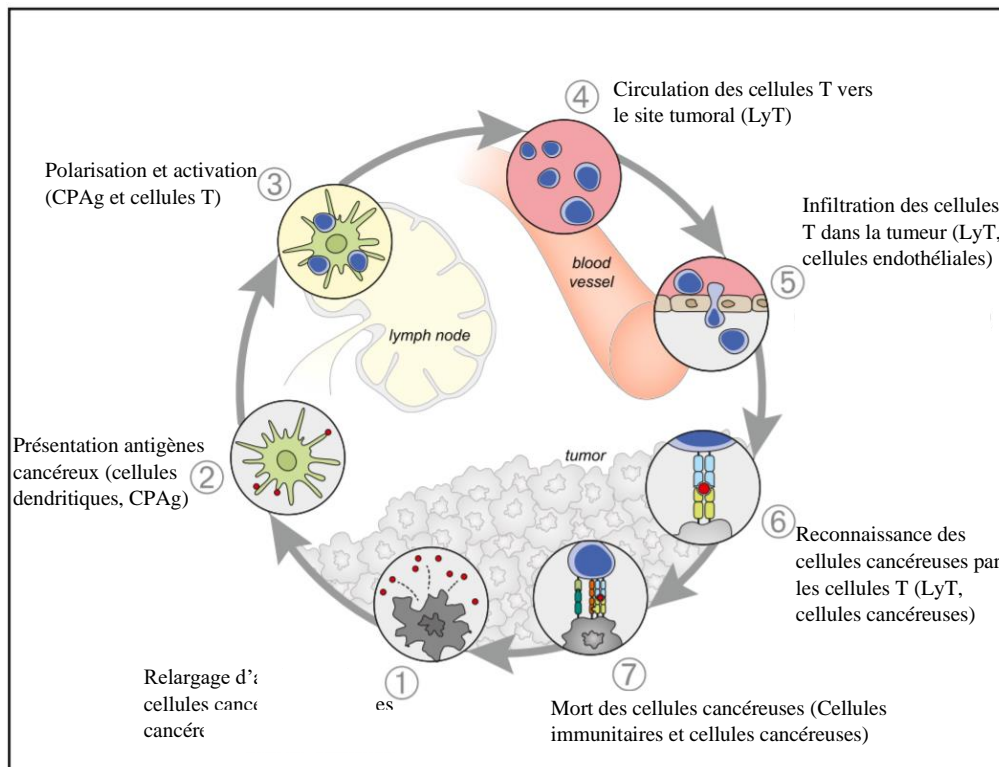


Figure 6 : Cycle du cancer, d'après Chen et Mellman

LyT : Lymphocyte T ; CPAg : cellules présentatrices d'antigènes

Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes tumoraux via leurs récepteurs appelés TCR. Ils ne peuvent s'activer que si le signal est associé à un autre signal de costimulation via l'interaction de CD80/CD86 et du récepteur CD28 (Dunn *et al*, 2004). Il existe cependant une régulation de ce mécanisme via des molécules de costimulation inhibitrices (PD-1, CTLA 4, Tim-3, Lag-3), qui, lorsqu'elles se lient à leur ligand, entraîne une inhibition des lymphocytes T. Dans les tumeurs, l'expression de ces ligands est responsable d'une inhibition permanente du système immunitaire. De nouvelles thérapeutiques ont donc été développées afin d'entraîner une levée de cette inhibition lymphocytaire T.

5. Voie PD-1-PDL-1

PD-1, récepteur de mort cellulaire programmé, est une protéine transmembranaire de la famille des immunoglobulines exprimée notamment par les lymphocytes T. L'activation de ce récepteur est induite par sa liaison avec deux types de ligand : PDL-1 et PDL-2. PDL-1 et PDL-2 sont exprimés, à l'état physiologique, sur les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T et d'autres types tissulaires tels que le cœur, les poumons, le foie, le placenta.

On les retrouve à un niveau faible dans la rate, les ganglions lymphatiques et le thymus. Ils ne sont pas exprimés dans le cerveau (Benzaquen *et al*, 2018 ; Dong *et al*, 2002 ; Freeman *et al*, 2000).

PD-1 interagit avec le TCR des lymphocytes T induisant une inhibition de la réponse immunitaire. Il a une puissante activité inhibitrice puisqu'un taux faible de récepteurs PD-1 activé entraîne une inhibition du lymphocyte T. L'activation de PD-1 stoppe la production de cytokines, provoque l'arrêt du cycle cellulaire et diminue la transcription du facteur de survie Bcl-XI (Aransanz *et al*, 2017).

La partie cytoplasmique du récepteur PD-1 contient deux domaines tyrosine kinase appelés ITIM et ITISM. L'activation de PD-1 est responsable d'une phosphorylation de ses domaines tyrosine kinase. Celle-ci est responsable du recrutement de phosphatases appelées SHP1 et SHP2. SHP1 peut se lier sur les deux domaines tyrosine kinase de PD-1 tandis que SHP2 ne peut se lier que sur le domaine ITISM. Ces phosphatases vont inhiber la phosphorylation de ZAP10, induite par l'activation du TCR des lymphocytes T, et de PI3K induite par l'activation du récepteur CD28 (Aransanz *et al*, 2017 ; Sheppard *et al*, 2004 ; Hui *et al*, 2017). Le mode d'action exact de l'inhibition du TCR et du récepteur CD28 reste cependant inconnu.

La liaison PD-1/PDL-1 a également une activité inhibitrice indirecte sur CD28 en régulant le taux d'expression et l'activité de CK2 ainsi que des cyclines dépendantes des kinases (CDK). En effet, l'activation de PD-1 réduit l'expression de CK2 responsable d'une activation du gène suppresseur de tumeur *PTEN* qui n'est plus phosphorylé. A son tour, ce gène inhibe la voie PI3K-AKT-PKC θ , provoquant l'arrêt de la croissance cellulaire et une diminution de la survie du lymphocyte T.

L'activation de PD-1 est également responsable d'une accumulation de p27 induisant une diminution de l'expression des CDK2. Cette inhibition permet la réexpression d'une protéine appelée SMAD 3. Le cycle cellulaire des lymphocytes est alors stoppé (Aransanz *et al*, 2017 ; Patsoukis *et al*, 2012 ; Francisco *et al*, 2009) (figure 7).

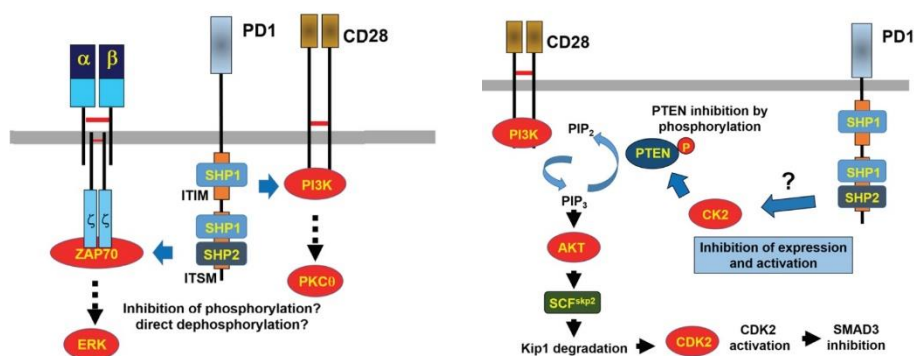


Figure 7 : Voie PD-1/PDL-1 directe et indirecte, d'après Aransanz *et al*.

6. Voie du CTLA-4

L'antigène du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) appartient également à la superfamille des immunoglobulines. Le gène codant pour cette protéine se situe sur le chromosome 2. CTLA-4 forme des homodimères et se lie à CD80 et CD86. Il est présent à la surface des lymphocytes T régulateurs mais également au niveau d'autres cellules immunes et non immunes (Olive et al, 2011).

CTLA-4 a un rôle d'inhibition de la fonction immunitaire, de régulation des lymphocytes T CD8+ et des cellules immunes mémoires. Il agit comme compétiteur de l'antigène de co-activation des lymphocytes T, CD28. En effet ces deux protéines possèdent les mêmes ligands que sont CD80 et CD86. L'activation de CTLA-4 a pour conséquence d'inhiber la voie activée par CD28. CTLA-4 sont également capables d'interagir avec SPH1 et SPH2, deux molécules intervenant dans la voie PD-1/PDL-1 (Arasanz et al, 2017) (figure 8). CTLA-4 pourrait donc augmenter le seuil d'activation des lymphocytes T (Olive et al, 2011).

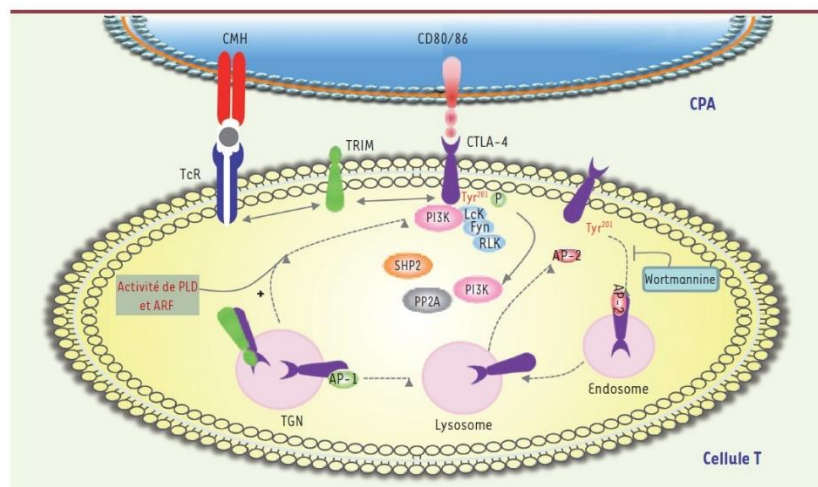


Figure 8 : Représentation de la voie CTLA-4 (Olive et al, 2011)

7. Développement de l'immunothérapie

Compte tenu du rôle du système immunitaire dans le développement d'un cancer, l'immunothérapie a été développée. Il existe 3 grands groupes d'immunothérapie : les anti PD-1 que sont le nivolumab et le pembrolizumab, les anti PDL-1 dont l'atézolizumab et le durvalumab, et les anti CTLA-4 tel que l'ipilimumab. Le pembrolizumab, l'atézolizumab sont

des anticorps monoclonaux humanisés. Le mécanisme d'action de ces traitement est résumé dans la figure 9.

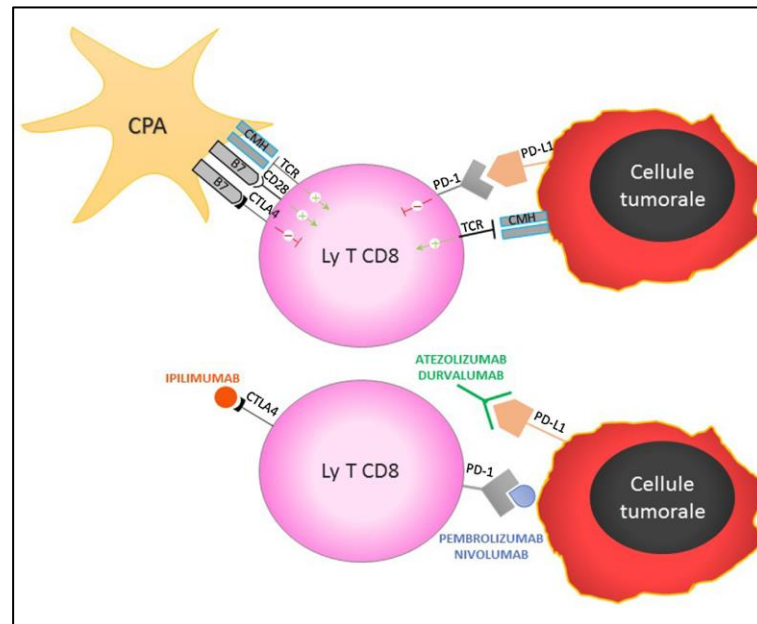


Figure 9 : Mécanisme d'action des immunothérapies anti PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab), anti PDL-1 (Atézolizumab, Durvalumab) et anti CTLA-4 (Ipilimumab)

CPA = cellule présentatrice d'antigènes ; Ly T CD8 : Lymphocyte T CD8

7.1 Immunothérapie dans les CBNPC de stades IIIB non opérables non irradiables et IV

La première molécule ayant été développée, dans le cancer bronchique non à petites cellules, est le nivolumab, anticorps monoclonal anti PD-1 IgG4. Son efficacité a tout d'abord été démontrée dans le carcinome épidermoïde en deuxième ligne après une chimiothérapie de première ligne comprenant un doublet à base de sels de platine. Les patients traités par nivolumab avaient une survie globale de 9,2 mois contre 6,0 mois avec le Docetaxel (Brahmer *et al*, 2015). Dans les carcinomes non épidermoïdes, le nivolumab a également démontré son efficacité en deuxième ligne en comparaison au Docétaxel avec une survie globale de 12,2 mois contre 9,4 mois respectivement (Borghaei *et al*, 2015). L'efficacité du nivolumab a été démontré tout statut tumoral PDL-1 confondu. Cependant, dans les carcinomes non épidermoïdes, il a été démontré que la survie des patients, traités par nivolumab, dont les tumeurs expriment PDL-1, était meilleure.

Le pembrolizumab, qui comme le nivolumab, est un anticorps monoclonal anti PD-1 IgG4, a également été développé en seconde ligne. Pour les patients ayant un statut PDL-1 positif supérieur à 1%, en seconde ligne de traitement, dans l'essai Keynote 042, il a montré une survie globale significativement meilleure en comparaison au docétaxel : 10,4 mois

contre 8,5 mois respectivement ([Herbst et al, 2015](#)). En première ligne, dans l'étude Keynote 024, chez les patients dont les cellules tumorales expriment à plus de 50% le PDL-1, il a été démontré que le pembrolizumab améliorait significativement la survie sans progression en comparaison à la chimiothérapie à base de sels de platine : 10,3 mois contre 6,0 mois.

L'atézolizumab, anticorps anti PDL-1, a également démontré un bénéfice en terme de survie globale en comparaison au Docétaxel, en seconde ligne de traitement, dans le cancer bronchique non à petites cellules : 13,8 mois contre 9,6 mois respectivement ([Rittmeyer et al, 2017](#)). Cette immunothérapie a également été étudiée en première ligne de traitement, dans l'essai IMpower 150, chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde. En effet une association atézolizumab, carboplatine, pemetrexed et bevacizumab a montré une meilleure médiane de survie globale (19,2 contre 14,7 mois) et un meilleur taux de réponse (63,5% contre 48%) en comparaison au traitement carboplatine, pemetrexed, bevacizumab ([Socinski et al, 2018](#)).

Ces derniers mois, l'association chimiothérapie et immunothérapie a été étudiée chez les patients atteints de CBNPC de stade IV. L'essai Keynote 189 a comparé, chez les patients atteints d'un cancer bronchique non épidermoïde de stade IV, l'association de l'immunothérapie par pembrolizumab et de la chimiothérapie par carboplatine et pemetrexed. Il a démontré une médiane de survie sans progression de 8,8 mois dans le groupe chimiothérapie et immunothérapie contre 4,9 mois dans le groupe chimiothérapie seule. ([Ghandi et al, 2018](#)). L'essai Keynote 407 a, quant à lui, comparé l'association carboplatine, paclitaxel et pembrolizumab contre la chimiothérapie seule chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de stade IV en première ligne de traitement. Il a démontré une amélioration significative de la survie sans progression : 6,4 mois contre 4,8 mois respectivement, et de la médiane de survie : 15,1 mois contre 11,4 mois respectivement ([Paz-Ares et al, 2018](#)). Ces associations, dans ces deux études, sont efficaces quel que soit le statut PDL1 de la tumeur du patient. Elles seront le standard thérapeutique en première ligne une fois l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en France. Ces traitements font déjà partie intégrante des recommandations européennes en première ligne chez les patients de performans status 0 ou 1 ([Planchard et al, 2018](#)).

D'autres autres associations de chimiothérapie et immunothérapie sont en cours d'évaluation notamment l'atézolizumab. Comme nous l'avons vu précédemment, l'essai IMpower 150 a montré une meilleure médiane de survie globale. L'étude IMpower 132, évaluant, en première ligne dans les CBNPC non épidermoïdes, l'efficacité de l'atézolizumab en association à la chimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule est en cours. Elle

est en cours mais les premiers résultats semblent montrer un apport de l'ajout de l'immunothérapie en terme de survie sans progression. L'essai IMpower 131 évalue quant à lui l'ajout de l'atézolizumab dans le CBNPC épidermoïde. Les résultats définitifs ne sont pas connus.

Il existe également des essais thérapeutiques évaluant l'association de deux immunothérapies. Le nivolumab et ipilimumab ont montré, première ligne de traitement, chez les patients atteints d'un CBNPC avec une forte charge mutationnelle avec une survie sans progression de 7,2 mois contre 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie. Cependant, ce traitement n'a pas encore l'AMM. De plus, l'analyse de la charge tumorale n'est actuellement pas réalisée en routine. D'autres études en cours, dont les résultats ne sont actuellement pas disponibles, évaluent l'efficacité et la tolérance de l'association durvalumab et trémélimumab en première ligne en association ou non à la chimiothérapie ([Essais Poséidon et Neptune](#)).

L'ensemble des essais thérapeutiques passés et en cours sont résumés dans la figure 10.

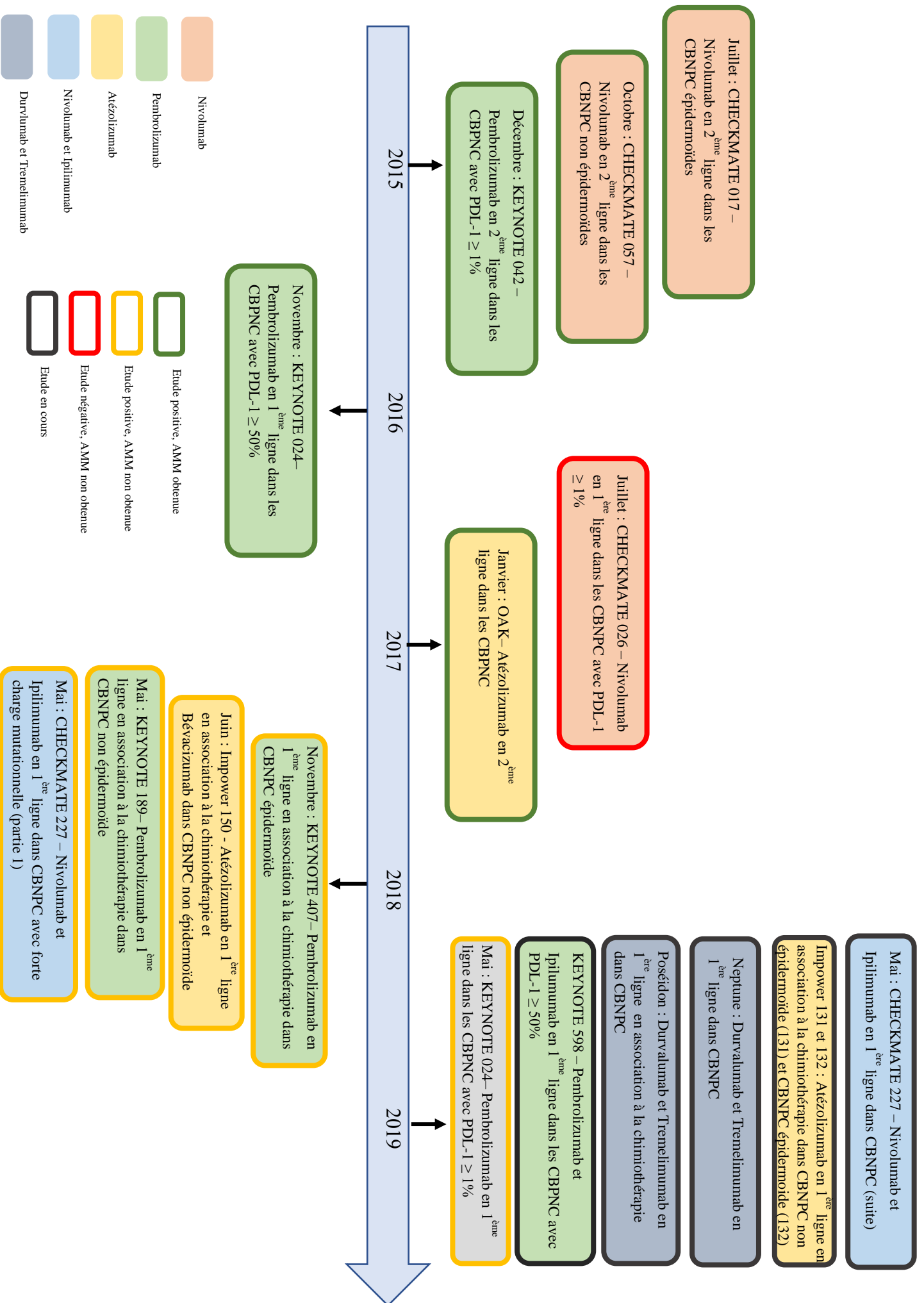


Figure 10 : Différentes études évaluant l'immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade IV

7.2 Immunothérapie dans les CBNPC de stade III

L'étude PACIFIC a étudié l'administration de Durvalumab, anticorps antiPD1, pendant 1 an ou jusqu'à toxicité ou progression, chez les patients atteints de CBNPC de stade III. Ceux-ci devaient avoir été préalablement traités par radio-chimiothérapie et avoir un scanner post traitement montrant une efficacité de celle-ci. L'administration de durvalumab augmente significativement la survie sans progression, 17,2 mois contre 5,6 mois dans le groupe placebo. Le temps médian de survenue d'un stade métastatique ou de décès est significativement plus long : 28,3 mois contre 16,2 mois dans le groupe placebo. Ce traitement a donc obtenu son AMM dans cette indication.

7.3 Immunothérapie dans les CBNPC de stade localisé

Il n'y a actuellement pas d'indication, ni autorisation de mise sur le marché, de l'immunothérapie chez les patients atteints de stade précoce de CBNPC. Cependant, plusieurs études sont en cours pour évaluer son efficacité. Une étude américaine avait évalué l'intérêt du nivolumab en néo-adjuvant chez 22 patients. Après deux injections de nivolumab, il était objectivé 2 réponses partielles et 18 stabilités. L'analyse histologique après chirurgie montrait une réponse majeure chez neuf patients et une réponse complète de la tumeur chez 3 patients (Forde et al, 2018). L'immunothérapie en néo-adjuvant semble pouvoir avoir un réel intérêt mais ceci doit être confirmé par des essais de plus grande envergure. Un essai de phase II, de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), IONESCO, évaluant l'intérêt du durvalumab en néoadjuvant est actuellement en cours.

7.4 Immunothérapie et CBNPC avec mutation EGFR, ALK, ROS1

Les études de phase III sur l'immunothérapie incluaient initialement des patients avec une addiction oncogénique telle qu'une mutation EGFR. L'étude Checkmate 057 étudiant l'intérêt du Nivolumab en seconde ligne, chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde, a suggéré dans une analyse de sous-groupe que ces patients EGFR mutés avaient une moins bonne réponse à l'immunothérapie (Borghaei et al, 2015). L'essai Keynote 010, étudiant le pembrolizumab en seconde ligne de traitement, dans une analyse de sous-groupe, suggérait également une moins bonne réponse de ces patients (Herbst et al, 2016). Une étude rétrospective, comparant les patients mutés *EGFR* et *ALK* aux patients non mutés, a montré une moins bonne réponse de ces premiers à l'immunothérapie (Gainor et al, 2016). Les auteurs expliqueraient une moins bonne réponse de ces patients à l'immunothérapie par l'absence de lymphocytes T CD8⁺ dans le micro-environnement tumoral. Cette absence de cellules immunitaire rendrait alors moins efficace l'immunothérapie.

Des essais thérapeutiques d'association des inhibiteurs de tyrosine kinase avec de l'immunothérapie sont en cours notamment des études de phase I et II. Cependant, il a déjà été montré une toxicité significative de l'association gefitinib-pembrolizumab plus particulièrement au niveau hépatique ayant nécessité l'interruption précoce de l'essai thérapeutique (Yang *et al*, 2019). L'association crizotinib et nivolumab, dans un essai de phase I/II, a également montré une toxicité hépatique motivant l'interruption de l'étude (Spigel *et al*, 2018).

Les patients ayant une mutation de l'exon 14 de *MET* semblent également avoir une survie sans progression peu importante sous immunothérapie (Sabari *et al*, 2018).

Les patients, dont la tumeur présente une mutation oncogénique, ne sont donc pas les meilleurs répondeurs à l'immunothérapie malgré l'expression de PDL-1 par les tissus tumoraux. De plus l'association immunothérapie et TKI semble être pourvoyeuse d'une certaine toxicité.

7.5 Immunothérapie et cancer bronchique à petites cellules

Une étude de phase III associant l'ipilimumab, immunothérapie anti CTLA4, à la chimiothérapie par carboplatine et étoposide, en première ligne de traitement d'un cancer bronchique à petites cellules, n'avait pas montré de bénéfice en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie seule (Reck *et al*, 2016). En première ligne de traitement, une autre étude de phase III a comparé l'association d'atézolizumab à la chimiothérapie. Celle-ci a montré un bénéfice de survie globale, la médiane étant de 12,3 mois contre 10,3 mois dans le groupe placebo. La médiane de survie sans progression était de 5,3 mois dans le groupe atézolizumab contre 4,2 mois dans le groupe placebo (Horn *et al*, 2018). Cette immunothérapie n'a pas encore l'AMM en France dans cette indication.

Chez les patients atteints d'un CBPC localisé, l'essai STIMULI, actuellement en cours, compare la combinaison d'immunothérapie par ipilimumab et nivolumab, à la séquence chimiothérapie et radiothérapie.

7.6 Immunothérapie et mésothéliome

A l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement d'immunothérapie ayant eu l'AMM dans le mésothéliome. Cependant la recherche clinique y est très active et différentes études ont pu évaluer l'intérêt de ces traitements dans le mésothéliome. De plus, il n'existe pas de recommandations bien définies pour le traitement après une progression en première ligne.

En seconde ou troisième ligne de traitement, le tremelimumab, anti CTLA-4, dans une étude de phase II, n'avait pas montré son efficacité ni sur la survie sans progression ni sur la

survie globale (Maio et al, 2017). Chez les patients, dont la tumeur exprime PDL-1, le pembrolizumab en deuxième ligne, dans une étude de phase Ib, a montré des résultats prometteurs, à savoir, qu'une réponse clinique ou une stabilité de la maladie avait été objectivée chez 40% des patients à 6 mois (Alley et al, 2017).

L'association nivolumab et ipilimumab est particulièrement étudiée dans le mésothéliome. En effet, une étude de phase II a évalué l'intérêt du nivolumab et de l'association nivolumab et ipilimumab en seconde ligne de traitement. Ces traitements ont montré une certaine efficacité puisqu'il avait été objectivé une stabilisation ou une réponse clinique à douze semaines chez 40% des patients dans le bras nivolumab et 52% des patients dans le bras nivolumab-ipilimumab (Scherpereel et al, 2019). Cependant, il ne s'agit que d'études de phase II. Il y a actuellement en cours des études de phase III évaluant l'intérêt de l'association nivolumab-ipilimumab en première ligne de traitement et une seconde évaluant l'intérêt du pembrolizumab en seconde ligne de traitement.

8. Un profil de toxicité différent des chimiothérapies

Les chimiothérapies utilisées dans le cancer bronchique et le mésothéliome jouent un rôle cytotoxique. Par exemple, les sels de platines vont être responsables de lésion sur l'ADN en se liant à ses brins et vont provoquer la mort cellulaire. L'immunothérapie a, comme nous l'avons vu précédemment, pour objectif de stimuler le système immunitaire afin de lutter contre la prolifération carcinologique. Les effets secondaires de l'immunothérapie sont donc immuno-médiés. L'ensemble des organes peuvent subir des effets secondaires de ces traitements. Cependant, la fréquence d'effets secondaires diffère selon les organes.

Les effets secondaires peuvent être décrits selon une classification appelée CTCAE. Dans la majorité des cas, ceux induits par l'immunothérapie sont de grade modéré c'est-à-dire I ou II. Ils peuvent être parfois plus grave de grade III ou IV. Les effets indésirables de grade V sont rares (Wang et al, 2018)

Les principaux effets indésirables induits par l'immunothérapie sont d'origine dermatologique, endocrinologique et gastro-entérologique. D'autres organes peuvent être l'objet d'effets secondaires telles que les poumons, les reins, le système cardiovasculaire ou neurologique (Teufel et al, 2019) (figure 11). La gestion des effets secondaires de ces nouveaux traitements peut être délicate, notamment pour les effets les plus rares. Il est cependant nécessaire de les maîtriser afin d'évaluer la conduite à tenir lors de l'apparition d'une toxicité induite par l'immunothérapie et la possibilité de poursuivre, d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement à visée oncologique.

Il est donc intéressant de pouvoir les colliger afin de les reconnaître plus aisément, de pouvoir les diagnostiquer suffisamment précocement et de réaliser l'immunothérapie dans les meilleures conditions.

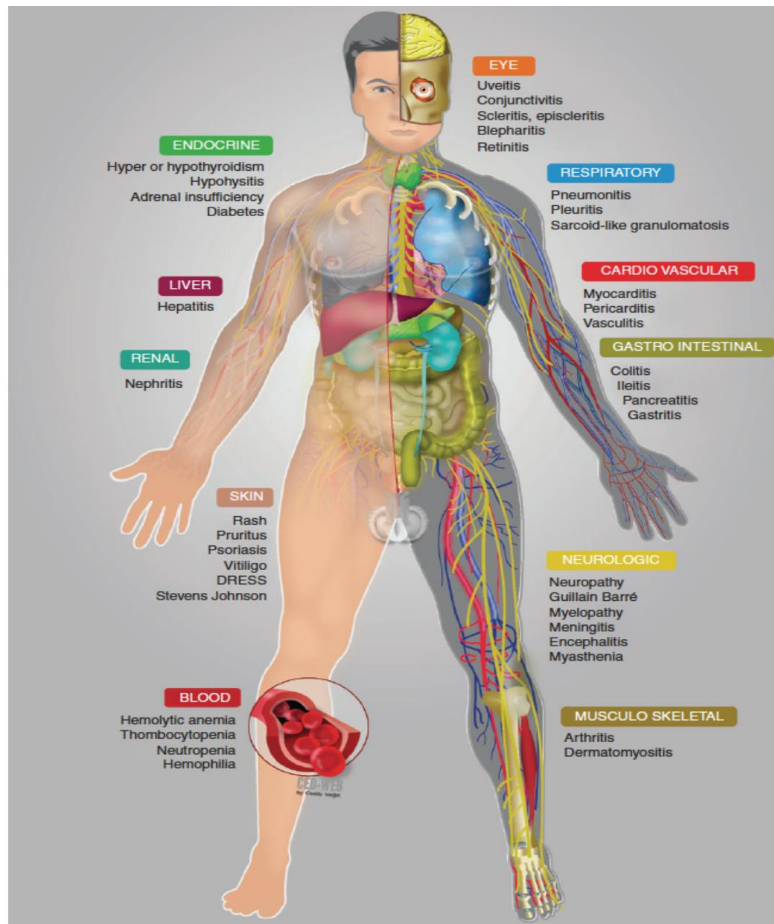


Figure 11 : Spectre des toxicités induites par l'immunothérapie (Remon *et al*, 2018)

Dans ce travail, nous avons donc souhaité recueillir les toxicités induites par l'immunothérapie chez les patients atteints d'un carcinome bronchique ou d'un mésothéliome. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des toxicités chez les patients sous immunothérapie. L'objectif secondaire était de rechercher s'il existait une corrélation entre le nombre de toxicité chez un patient et la réponse à l'immunothérapie.

MATERIEL ET METHODES

I. Définition de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au sein du centre hospitalier universitaire de Caen en recueillant les données cliniques et d'imageries utilisées au cours de la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique ou de mésothéliome. Les données ont été recueillies à partir du dossier médical du patient.

II. Définition de la population

Les patients ont été sélectionnés à partir du registre de chimiothérapie colligeant l'ensemble des patients ayant été traités par immunothérapie. Les patients ayant reçu ce type de traitement entre janvier 2017 et juin 2018 ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age supérieur à 18 ans
- Être atteint d'un CBNPC, d'un CBPC ou d'un mésothéliome
- Avoir reçu un traitement par Nivolumab, Pembrolizumab et/ou Ipilimumab
- Avoir eu une première cure d'immunothérapie entre le 1^{er} janvier 2017 et le 30 juin 2018
- Être suivi au CHU de Caen

Les critères d'exclusion étaient :

- Patient mineur
- Femmes enceintes
- Patients privés de liberté
- Patient s'opposant à l'utilisation de ses données à des fins de recherche

III. Données recueillies

Les données recueillies pour l'études étaient les suivantes.

- Concernant les caractéristiques des patients, nous avons recueilli la date de naissance, le sexe, les antécédents, certains traitements éventuels tels que la corticothérapie, la date de décès ou date des dernières nouvelles, la date de diagnostic

- Nous avons également, pour chaque patient, recueilli la date de diagnostic de cancer bronchique, la date de première présentation en RCP, l'histologie tumorale, le statut PDL-1 de la tumeur, la classification TNM à l'instauration de l'immunothérapie.
- Concernant les thérapeutiques reçues par les patients, nous avons recueilli la date de début de l'immunothérapie reçue, le type d'immunothérapie, le nombre de lignes de traitements reçues antérieurement, la date de fin, la cause de l'arrêt du traitement et la date de progression après traitement. Nous avons également notifié si une thérapeutique anti cancéreuse était réalisée après le traitement par immunothérapie et le type de traitement post-immunothérapie. Le nombre de cures réalisées ainsi que l'effet anti-tumoral ont été recueillis.
- Concernant les toxicités induites par l'immunothérapie, nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables ayant pu survenir au cours et après le traitement par immunothérapie et ayant été décrits comme pouvant être imputables au traitement, leur date de survenue et leur éventuelle date de régression. Nous avons attribué un grade à la toxicité selon la classification CTCAE. Il a été notifié si un traitement de l'effet indésirable a été administré et le type de traitement. Enfin, toute interruption temporaire ou définitive de l'immunothérapie induite par l'effet secondaire a été recueilli.

L'asthénie, effet indésirable le plus fréquent sous immunothérapie, n'a pas été recueilli du fait qu'elle puisse être largement lié à la maladie néoplasique. Il est donc difficile de faire la distinction entre l'imputabilité de cette toxicité au cancer ou au traitement.

La survie sans progression sous immunothérapie est définie par le délai entre la date de début de l'immunothérapie et de la date de progression actée lors de la RCP ou la date de décès.

La survie globale est définie par le délai entre la date de début de l'immunothérapie et la date de décès ou des dernières nouvelles.

IV. Analyse des toxicités

Afin de classifier les effets indésirables imputables à l'immunothérapie, nous avons utilisé la classification CTCAE qui est la plus couramment utilisée en cancérologie. Ainsi, nous avons pu classer les toxicités en 5 grades :

- Grade I : effet indésirable léger, asymptomatique ou symptômes légers. Le diagnostic se fait à l'examen clinique. La présence de l'effet indésirable n'entraîne pas d'administration de traitement
- Grade II : effet indésirable modéré nécessitant un traitement minimal local ou non invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- Grade III : effet indésirable sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- Grade IV : effet indésirable entraînant une mise en jeu du pronostic vital et une prise en charge en urgence
- Grade V : Décès induit par l'effet indésirable

Les grades I et II sont considérés comme des grades peu sévères tandis que les grades III à V sont considérés comme des grades sévères.

V. Analyse de la réponse tumorale

L'évaluation de la réponse tumorale est évaluée selon les critères I-RECIST, adaptés des critères RECIST évaluant les traitements conventionnels, lors des réunions de concertation pluridisciplinaire. Ils permettent de classer la réponse tumorale sous traitement.

Selon les critères RECIST, il faut définir des lésions cibles mesurables qui doivent mesurer plus de 10 mm de grand axe (15mm dans le petit axe s'il s'agit d'une adénopathie), aux contours déterminés dans une limite de 5 lésions cibles par patient et 2 par organe. Il faut également apprécier qualitativement les lésions non mesurables (inférieures à 10mm, les lésions de localisation osseuse, méningée, les lésions kystiques, les épanchements, la lymphangite). Il est nécessaire d'évaluer la réponse des lésions cibles, des lésions non-cibles et l'apparition de nouvelles lésions.

Cette évaluation permet alors de classer la réponse tumorale en quatre groupes :

- Réponse complète : Disparition de toutes les lésions, adénopathies cibles de moins de 10 mm
- Réponse partielle : Diminution d'au moins 30% de la somme des cibles en comparaison au bilan initial
- Progression : Augmentation de plus de 20% de la somme des lésions cibles comparé à la plus petite somme calculée lors des évaluations précédentes

- Stabilité : Aucune des catégories précédemment citées.

Selon ces critères, dans notre travail, les patients sont classés en trois catégories : « stables », « répondeurs » ou « progresseurs ». Les patients classés « répondeurs » correspondent aux patients présentant une réponse partielle ou une réponse complète.

Cependant, sous immunothérapie, en raison de l'existence de pseudo-progressions définies comme une progression selon les critères RECIST chez un patient présentant un bénéfice clinique du traitement.

Pour l'évaluation, il est repéré des lésions index devant mesurer dans 2 axes au moins 10x10mm (15x15mm pour les adénopathies).

Les quatre même groupes sont alors définis :

- Réponse complète : disparition complète des lésions index, pas de nouvelle lésion apparue
- Réponse partielle : diminution d'au moins 50% de la somme des produits des lésions index et des nouvelles lésions
- Progression :
 - o Augmentation d'au moins 25% de la somme des produits des lésions index et des nouvelles lésions nécessitant une confirmation radiologique à 4 semaines. Si la taille des lésions diminue alors le classement du patient comme progresseur est reconsidéré.
 - o Dégradation clinique du patient synonyme de progression sans obligation de réaliser un scanner.

VI. Considérations éthiques

Cette étude rétrospective, observationnelle, n'impliquait pas la personne humaine. La non-opposition des patients a été recherchée. Avant toute analyse statistique, l'ensemble des données ont été anonymisées.

VII. Analyse statistique

L'ensemble des données a été recueillie avec le logiciel Excel®. L'analyse statistique, notamment des données de survie, a été réalisée avec le logiciel GraphPad Prism® version 6.00. Pour l'analyse descriptive, les données sont présentées sous la forme de la médiane

associée aux valeurs minimale et maximale. Les autres données sont présentées en nombre d'évènements accompagné du pourcentage par rapport à la population du groupe étudié.

Pour les variables qualitatives, la comparaison des fréquences a été réalisé à l'aide du test de Fisher ou du X^2 en fonction de l'effectif.

Pour les comparaisons de moyenne, le test de Student a été effectué.

Les données de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées via le test log-rank.

Les résultats statistiques sont considérés comme significatifs lorsque la p value est inférieure à 0,05.

RESULTATS

I. Population étudiée

Quatre-vingt-dix-neuf patients traités par immunothérapie entre le 1^{er} janvier 2017 et le 30 juin 2018 ont été inclus. Leur âge médian est de 64 ans. L'âge minimal est 36 ans tandis que l'âge maximal est de 85 ans. Les patients sont traités par trois types d'immunothérapie : le nivolumab (71 patients), le pembrolizumab (22 patients) et l'association nivolumab-ipilimumab (6 patients). Ils sont 90 à avoir un diagnostic histologique de carcinome bronchique non à petites cellules parmi lesquels on dénombre 59 adénocarcinomes, 24 carcinomes épidermoïdes, 5 carcinomes indifférenciés et 2 autres types histologiques. 9 patients sont atteints d'un mésothéliome.

Le statut PDL-1 a pu être obtenu pour 76 patients. Il est négatif chez 26 d'entre eux, il est exprimé entre 1 et 50% chez 17 patients et supérieur à 50% dans 1/3 des cas (33 patients).

Les patients ont un tabagisme actif ou sévère dans 92% des cas.

Le stade de la maladie néoplasique est localement avancé chez 18 patients et métastatiques chez 80 patients.

L'immunothérapie est administrée en première ligne de traitement chez la majorité des patients traités par pembrolizumab (77,3%) et chez la totalité des patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab (100%). Le nivolumab n'ayant pas d'AMM en première ligne, aucun patient n'a bénéficié de ce traitement à ce stade.

L'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée

	Population totale	Nivolumab	Pembrolizumab	Nivolumab + Ipilimumab
Age				
Médian (années)	65	64	63	76
Extrêmes (années)	36-85	36-85	39-82	65-81
Femmes	23 (23,2%)	16 (22,5%)	5 (22,7%)	2 (33,3%)
Hommes	76 (76,8%)	55 (77,5%)	17 (77,3%)	4 (66,7%)
Score OMS				
0-1	78 (78,8%)	54 (76,1%)	18 (81,8%)	6 (100%)
2	21 (21,2%)	17 (23,9%)	4 (18,2%)	0 (0%)
3-4		0	0 (0%)	0 (0%)
Type histologique				

CBNPC	90 (90,9%)	68 (95,8%)	22 (100%)	0 (0%)
Adénocarcinome	59 (59,6%)	41 (57,7%)	18 (81,8%)	0 (0%)
Carcinome épidermoïde	24 (24,2%)	21 (29,6%)	3 (13,6%)	0 (0%)
Carcinome indifférencié	5 (5,1%)	4 (5,7%)	1 (4,6%)	0 (0%)
Autre	2 (2,1%)	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)
CBPC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mésothéliome	9 (9,1%)	3 (4,2%)	0 (0%)	6 (100%)
Statut tabagique				
Fumeur actif	34 (34,3%)	42 (59,1%)	14 (63,6%)	0 (0%)
Fumeur sévère	57 (57,7%)	26 (36,1%)	8 (36,4%)	1 (16,6%)
Non-fumeur	7 (7,0%)	3 (4,2%)	0 (0%)	4 (66,7%)
Inconnu	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,6%)
Moyenne de paquets années	39,7	42,6	31,7	10
Ligne de traitement				
1 ^{ère} ligne	23 (23,2%)	0 (0%)	17 (77,3%)	6 (100%)
2 ^{ème} ligne	70 (70,7%)	66 (93%)	4 (18,2%)	0 (0%)
3 ^{ème} ligne et plus	6 (6,1%)	5 (7%)	1 (4,5%)	0 (0%)
Expression de PDL1				
Négative	26 (26,3%)	26 (36,6%)	0 (0%)	
De 1 à 50 %	17 (17,2%)	14 (19,7%)	3 (13,6%)	0(0%)
Supérieure à 50%	33 (33,3%)	13 (18,3%)	19 (86,4%)	0(0%)
Inconnue	23 (23,2%)	18 (25,4%)	0 (0%)	6 (100%)
Stade tumoral				
Stade II	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)
Stade III	18 (18,2%)	11 (15,5%)	4 (18,2%)	3 (50%)
Stade IV	80 (80,8%)	57 (80,3%)	18 (81,8%)	2 (33,3%)

On n'observe pas de différence statistiquement significative de survie sans progression en fonction du type histologique. Elle est de 5 mois pour les patients atteints d'un adénocarcinome, 8 mois en cas de carcinome épidermoïde et 6 mois pour les mésothéliomes. Les effectifs des autres types histologiques sont trop faibles pour que la description des survies sans progression n'ait une valeur (figure 12A).

Nous n'avons pas observé de différence en termes de survie sans progression en fonction du statut PDL-1. En effet, elle est de 3,5 mois lorsque le PDL-1 est à 0%, de 9 mois lorsque le

statut PDL-1 est entre 1 et 50%, et de 7 mois lorsqu'il est de plus de 50% ou inconnu (Figure 12B).

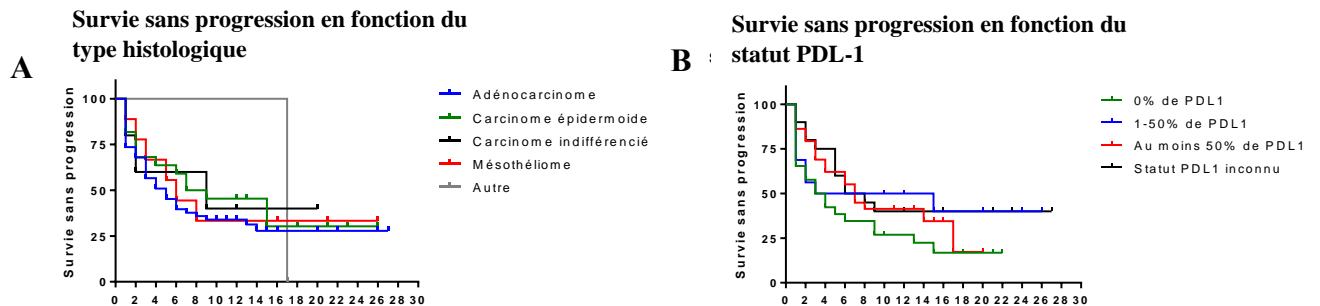


Figure 12 : Survie sans progression en fonction du type histologique et du statut PDL-1

Figure A : Survie sans progression en fonction du type histologique

En bleu, patients atteints d'un adénocarcinome, médiane de survie sans progression de 5 mois (vs carcinome épidermoïdes $p = 0,36$, vs carcinome indifférencié $p = 0,51$, vs mésothéliome $p = 0,45$)

En vert, patients atteints d'un carcinome épidermoïde, médiane de survie sans progression de 8 mois (vs carcinome indifférencié $p = 0,78$, vs mésothéliome $p = 0,89$)

En rouge, patients atteints d'un mésothéliome, médiane de survie sans progression de 6 mois

Figure B : Survie sans progression en fonction du statut PDL-1

En vert, patients avec un PDL-1 à 0%, médiane de survie sans progression de 3,5 mois (vs PDL-1 entre 1 et 50% $p = 0,29$; vs PDL-1 >50% $p = 0,46$; vs PDL-1 inconnu $p = 0,29$)

En bleu, patients avec un PDL-1 entre 1 et 50%, médiane de survie sans progression de 9 mois (vs PDL-1 > 50%, $p = 0,56$; vs PDL-1 inconnu $p = 0,91$)

En rouge, patients avec un PDL-1 supérieur ou égal à 50%, médiane de survie sans progression de 7 mois (vs PDL-1 inconnu $p = 0,70$)

En noir, patients avec un PDL-1 inconnu, médiane de survie sans progression de 7 mois

Les patients répondeurs sont ceux ayant une meilleure survie sans progression comparativement aux patients stables ou progresseurs : la médiane de survie est respectivement non atteinte, de 9 mois et de 2 mois ($p < 0,001$) (Figure 13A). L'observation est similaire pour les patients traités par nivolumab où la survie sans progression est non atteinte pour les patients répondeurs, de 9 mois pour les patients stables et 1 mois pour les patients progresseurs ($p = 0,001$) (Figure 13B). De même, pour les patients traités par pembrolizumab, la survie sans progression est non atteinte pour les patients répondeurs, de 7 mois pour les patients stables et 2 mois pour les patients progresseurs ($p < 0,001$) (Figure 13C). Dans le groupe nivolumab et ipilimumab, l'effectif est trop faible pour obtenir une significativité (Figure 13D).

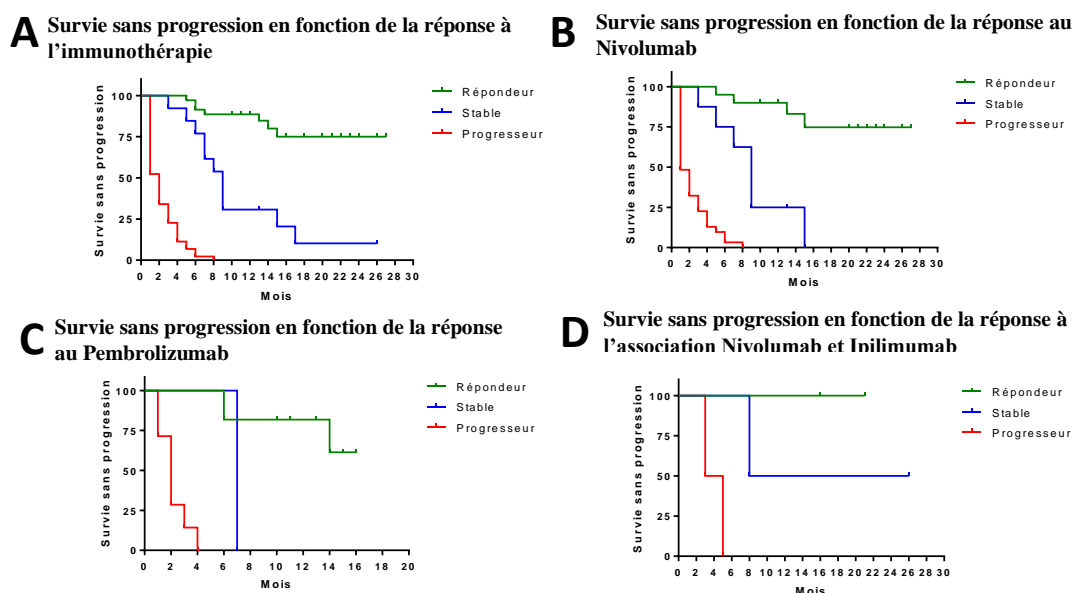


Figure 13 : Survie sans progression en fonction de la réponse à l'immunothérapie administrée

Figure A : Survie sans progression en fonction de la réponse à l'immunothérapie quelque soit le traitement utilisé

En vert patients répondeurs, médiane de survie sans progression non atteinte

En bleu patients stables, médiane de survie de 9 mois

En rouge patients progressseurs, médiane de survie de 2 mois.

Pour chaque courbe de survie p value < 0,001

Figure B : Survie sans progression en fonction de la réponse à l'immunothérapie chez les patients traités par nivolumab

En vert patients répondeurs, médiane de survie sans progression non atteinte;

En bleu patients stables, médiane de survie de 9 mois

En rouge patients progressseurs, médiane de survie de 1 mois.

Repondeur vs stable ou progressseur : p value < 0,001 ; stable vs progressseur p = 0,001

Figure C : Survie sans progression en fonction de la réponse à l'immunothérapie chez les patients traités par pembrolizumab

En vert patients répondeurs, médiane de survie sans progression non atteinte

En bleu patients stables, médiane de survie de 7 mois

En rouge patients progressseurs, médiane de survie de 2 mois.

Répondeur vs progressseur : p value < 0,001

Figure D : Survie sans progression en fonction de la réponse à l'immunothérapie chez les patients traités par nivolumab et ipilimumab

En vert patients répondeurs, médiane de survie sans progression non atteinte

En bleu patients stables, médiane de survie de 17 mois

En rouge patients progressseurs, médiane de survie de 4 mois.

Données non significatives

II. Analyse des toxicités induites par l'immunothérapie

Les principales toxicités retrouvées sont, par ordre de fréquence, les toxicités dermatologiques (46 toxicités objectivées), respiratoires (31 toxicités), endocrinologiques (30), hépato-gastro-entérologiques (29) et rhumatologiques (21). Moins fréquemment, les patients ont des toxicités cardiaques (13), rénales (11), hématologiques (10), neurologiques (1) ou ophtalmologiques (2) (figure 14).

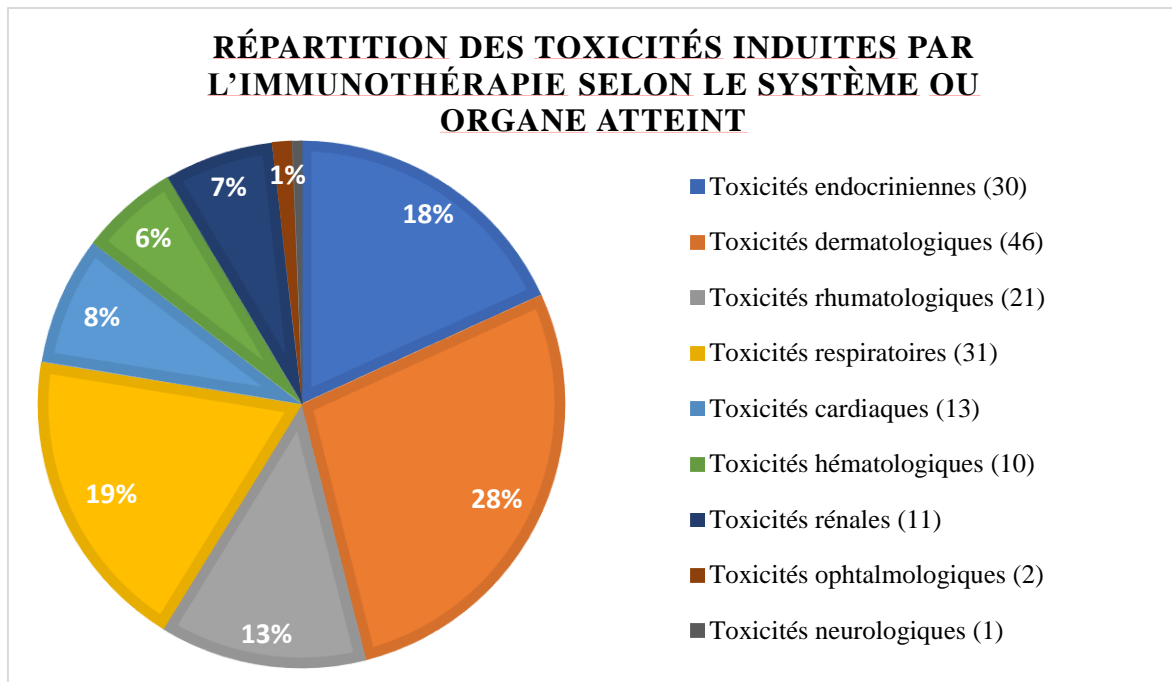


Figure 14 : Répartition des toxicités en fonction de chaque organe ou système (entre parenthèses, le nombre de toxicités en valeur absolue)

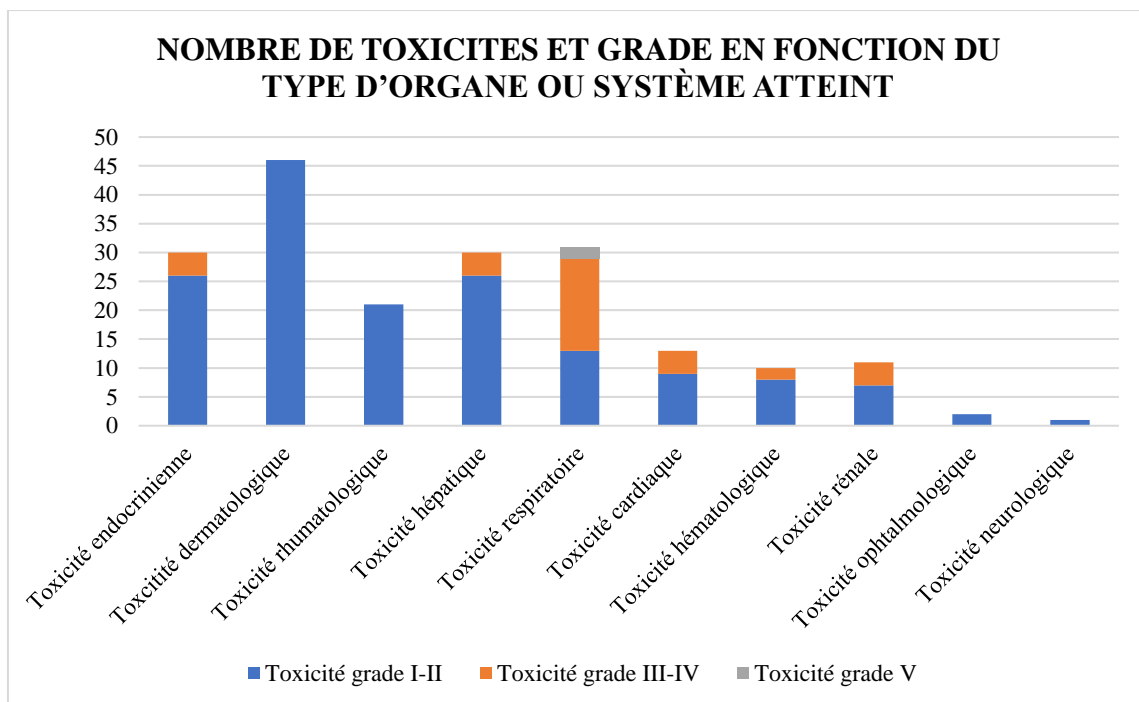


Figure 15 : Nombre et grade des toxicités selon l'organe ou système atteint

82,8% des patients ont présenté un effet indésirable à la suite d'un traitement par immunothérapie. Dans 17 % des cas, les effets indésirables sont de grade III ou IV (figure 15). Il n'a pas été retrouvé d'effet indésirable de grade V d'ordre immunologique. Nous avons

observé un décès chez un patient atteint de pneumopathie infectieuse alors qu'il était traité par immunothérapie et un autre secondaire à une embolie pulmonaire mais ceux-ci peuvent être largement imputables à la pathologie néoplasique plutôt qu'à l'immunothérapie.

Parmi les toxicités dermatologiques, les plus fréquentes sont le prurit (13,1%), l'érythème (9,1%), le psoriasis (5,1%) et l'eczéma (4,0%). Les autres événements dermatologiques étaient la toxidermie (3,0%), l'atteinte muqueuse (3,0%), le prurigo (2%), l'érysipèle (2%) et la dermatite séborrhéique (2%) (figure 16). Il n'a été retrouvé aucun effet indésirable de grade III ou au-delà. Les effets secondaires dermatologiques sont, en grande partie rencontrés à la phase initiale du traitement (au cours des cinq premières cures d'immunothérapie). Cependant, nous observons qu'ils peuvent survenir à tout moment de la période de traitement (figure 16). En dehors de la toxidermie, pour laquelle une corticothérapie orale était administrée, la survenue d'un érythème ou d'un psoriasis justifiait d'une surveillance ou d'un traitement local par dermocorticoïdes.

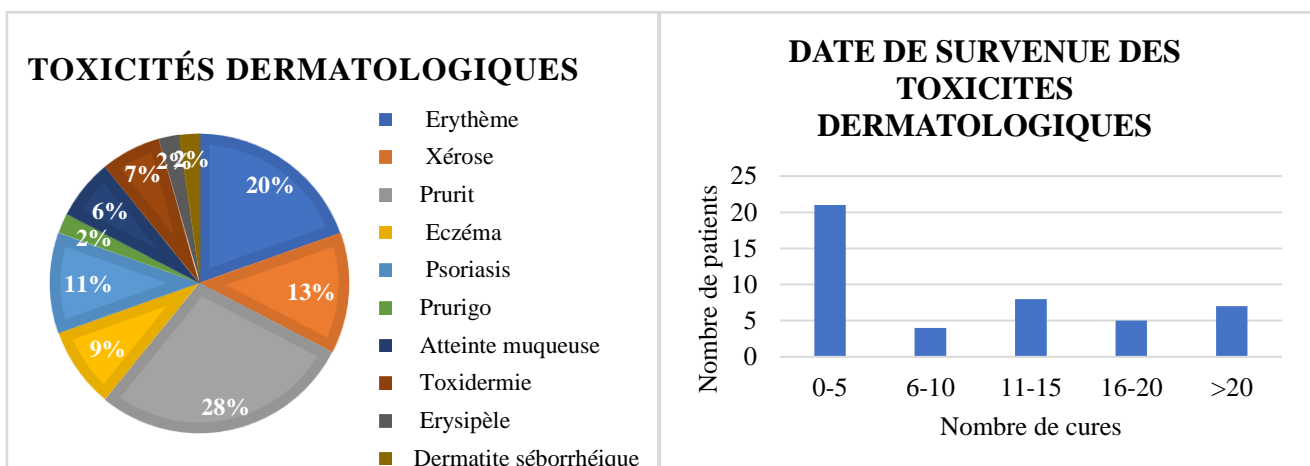


Figure 16 : Toxicités dermatologiques et date de leur survenue

Les toxicités endocriniennes sont dominées par les dysthyroïdies (64% dont 37% d'hyperthyroïdies et 27% d'hypothyroïdies) (figure 17). Un traitement substitutif par lévothyroxine (Levothyrox®) a été mis en place à la posologie adaptée chez 4 patients. Une simple surveillance du bilan thyroïdien était réalisée chez les 4 autres patients. L'hyperthyroïdie était, quant à elle de grade I et simplement surveillée. Plus rarement, le diabète (20%), l'insuffisance surrénalienne (10%), l'insuffisance hypophysaire (3%) et l'hyperparathyroïdie (3%) sont des effets secondaires rencontrés. Des traitements antidiabétiques en cas de diabète, ou d'hydrocortisone, en cas d'insuffisance surrénalienne, sont instaurés. Ces effets indésirables peuvent se rencontrer tout au long du traitement. Nous n'avons observé aucun effet secondaire de grade III ou supérieur en cas de dysthyroïdie. Sur

les 6 patients ayant présenté une décompensation de diabète, 2 avaient un antécédent connu de diabète (sur 7 patients aux antécédents de diabète dans la cohorte). Sur l'ensemble des patients ayant eu une dysthyroïdie, seulement 3 avaient un antécédent de dysthyroïdie. 6 patients dans la cohorte avaient un antécédent de dysthyroïdie.

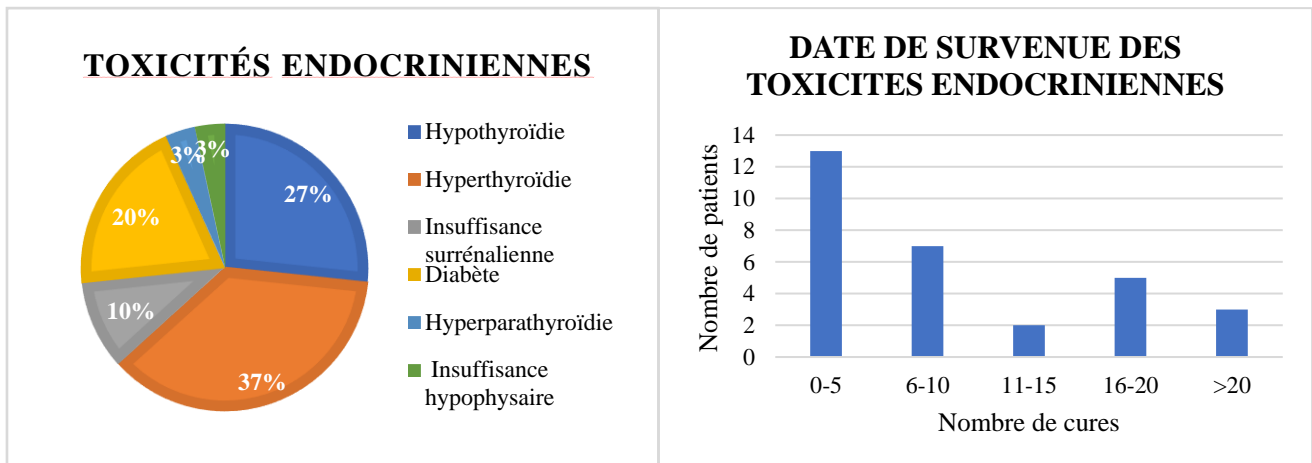


Figure 17 : Toxicités endocriniennes et date de leur survenue

Les effets indésirables rhumatologiques sont dans notre population dominés par les arthralgies dans plus de la moitié des cas (57%). Le rhumatisme inflammatoire est quant à lui retrouvé chez 28% des patients. Plus rarement, il est retrouvé des arthrites (5%), myalgies (5%) ou bursites (5%) (figure 18). Les deux patients de la cohorte ayant un rhumatisme inflammatoire connu avant l'initiation du traitement, ont présenté une recrudescence de leur pathologie sous immunothérapie. Concernant les arthralgies, elles étaient, dans la majorité des cas, soulagées par les traitements antalgiques usuels. Un seul patient sur les douze a eu une corticothérapie à faible dose. Le rhumatisme inflammatoire a été traité par corticothérapie orale chez 5 patients et par méthotrexate chez 1 patient. Les myalgies ont également été traitées par corticothérapie orale.

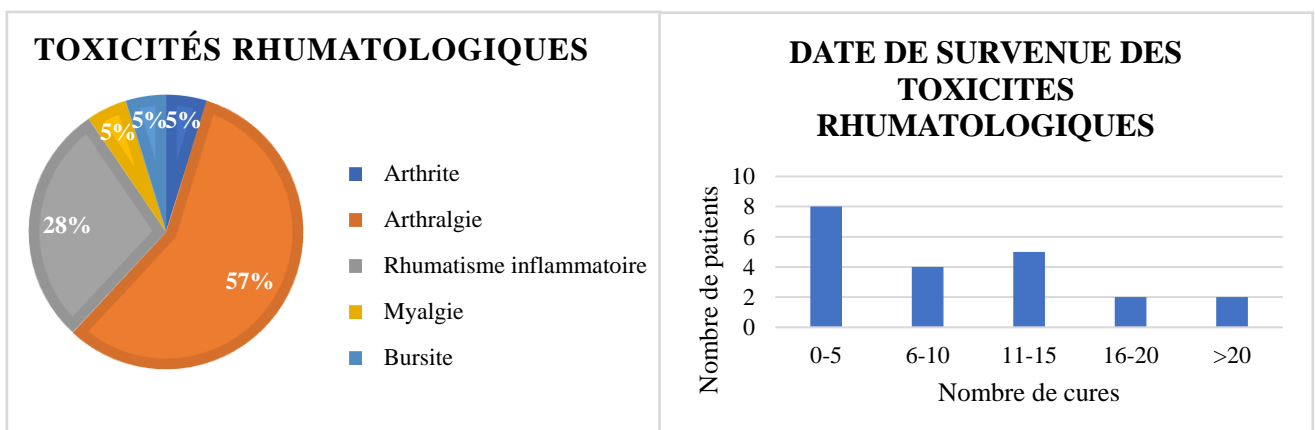


Figure 18 : Toxicités rhumatologiques et date de leur survenue

Les hépatites (30%) et les diarrhées (30%) avec ou sans colite (13%) objectivée dominent les effets indésirables digestifs. Il a été rencontré de rares cas de pancréatite ou gastrite (figure 19). Toutes les hépatites de grade III ou IV ont été traitées par corticothérapie à fortes doses. Les hépatites de grade I ont été, soit surveillées biologiquement soit traitées par corticothérapie à plus faibles doses. Un traitement symptomatique était instauré pour les diarrhées sans colite objectivée tandis que le fait d'objectiver une colite à la rectosigmoïdoscopie incitait à administrer une corticothérapie.

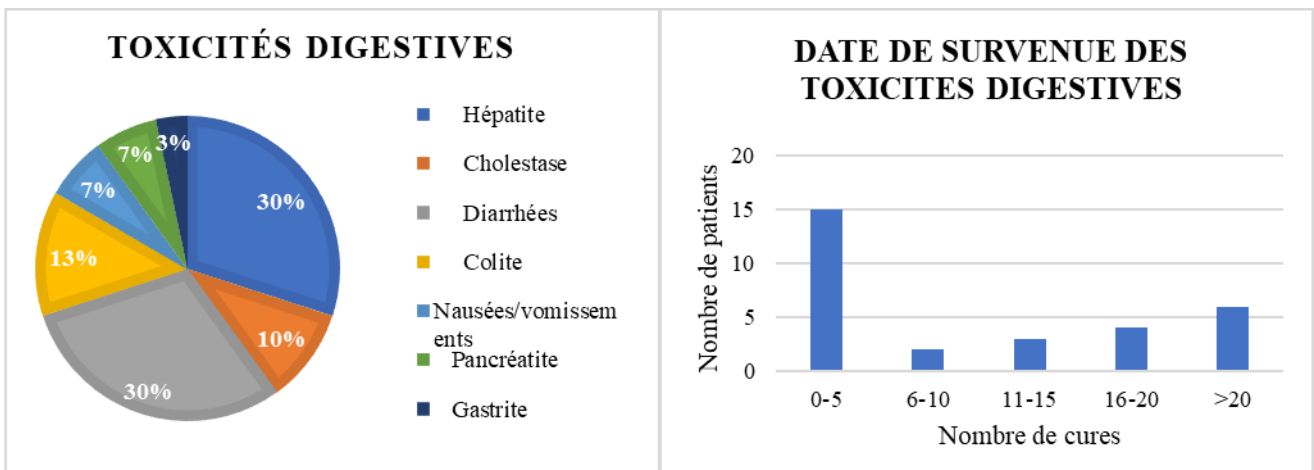


Figure 19 : Toxicités digestives et date de leur survenue

Le principal effet secondaire immunologique respiratoire est la survenue d'une pneumopathie interstitielle dans 29% des cas (figure 20). Les traitements spécifiques de cette atteinte seront détaillés par la suite. La survenue d'une pneumopathie infectieuse ou d'une embolie pulmonaire a été recensée mais il est difficile de distinguer la part imputable au traitement de la part imputable à la pathologie néoplasique sous-jacente.

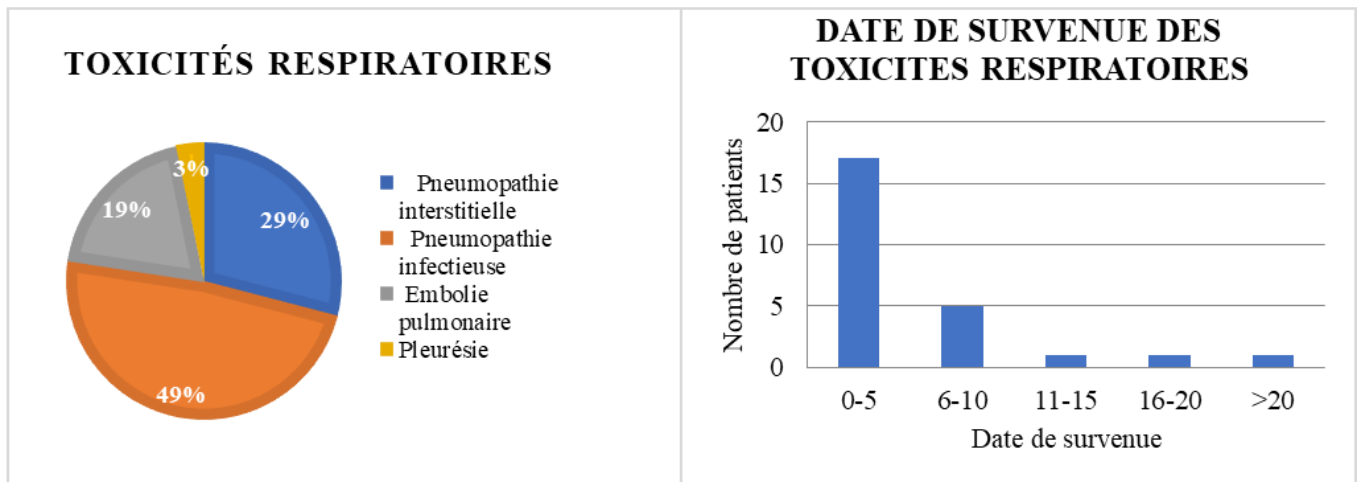


Figure 20 : Toxicités respiratoires et date de leur survenue

Les toxicités cardiaques sont des évènements moins fréquents. L'hypertension artérielle (HTA) est la plus fréquente mais les toxicités plus rares telles que la myocardite peuvent être des effets indésirables potentiellement graves. Deux patients ont présenté une myocardite et 2 autres une péricardite (figure 21). Dans chaque groupe un patient a présenté au moins une toxicité de grade III (tableau 5 en annexe). Tous les cas de myocardite ont été traités par une corticothérapie à fortes doses (1mg/kg).

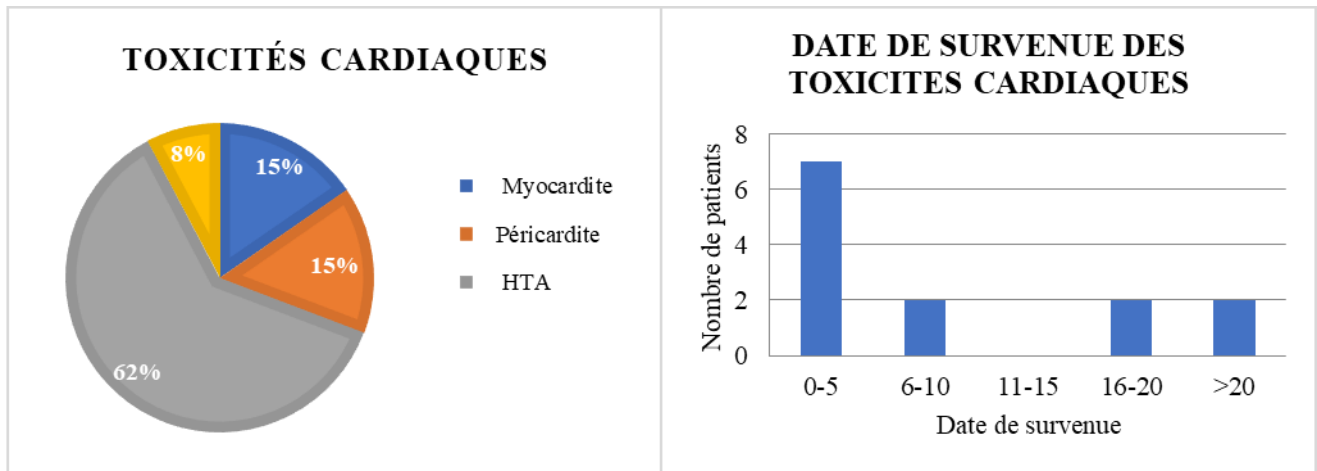


Figure 21 : Toxicités cardiaques et date de leur survenue

Les toxicités rénales sont dominées par l'élévation de la créatininémie. Deux patients ont présenté une néphrite dont la toxicité est de grade III (figure 22). Cependant, on peut se demander si des cas de néphrite interstitielle ne pourraient pas être présents chez des patients ayant eu une élévation de la créatininémie. En effet, ce sont généralement les patients les plus graves qui sont biopsiés chez qui le diagnostic de néphrite interstitielle est alors réalisé. Les effets indésirables néphrologiques peuvent survenir à tout moment lors d'un traitement par immunothérapie. Les deux patients atteints de néphrite interstitielles ont été traités par une corticothérapie à fortes doses (1 mg/kg).

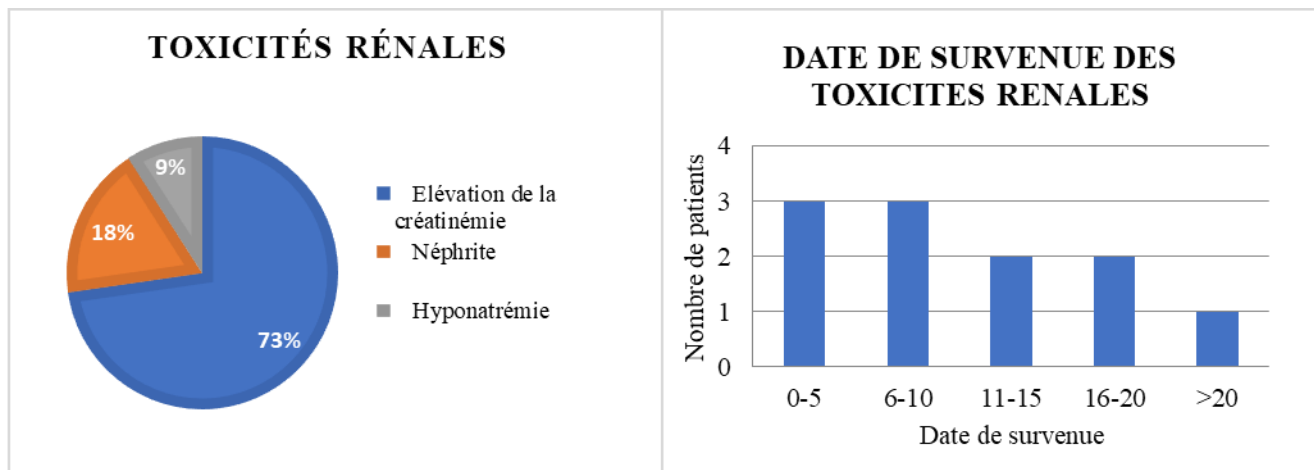


Figure 22 : Toxicités rénales et date de leur survenue

Les toxicités hématologiques sont plus rares. L'anémie est l'effet secondaire le plus fréquent (60%). Plus rarement, une hyperéosinophilie, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou une thrombopénie peuvent être observées (figure 23). Le cas d'hyperéosinophilie de grade III a bénéficié d'une corticothérapie orale à forte doses.

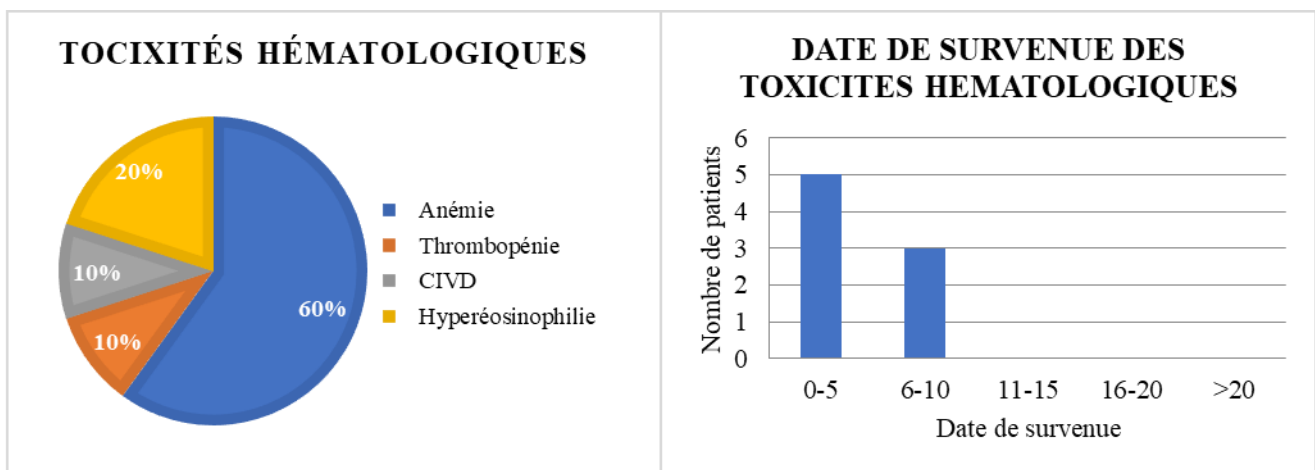


Figure 23 : Toxicités hématologiques et date de leur survenue

En moyenne, un patient présente 1,97 toxicités au cours de son traitement par immunothérapie. Les patients traités par nivolumab ont en moyenne 1,8 toxicités de même que les patients traités par pembrolizumab (OR=0,975 IC95% [0,5105 - 1,8284]). L'association nivolumab et ipilimumab confère plus de toxicités par patient avec une moyenne de 3,8. Elle est plus élevée que par rapport au groupe nivolumab sans que cela ne soit significatif du fait probablement du faible effectif de ce groupe (OR=0,4754 IC95% [0,1511- 1,2742]). De même, le nombre de toxicités dans le groupe pembrolizumab en comparaison au groupe nivolumab et ipilimumab n'est pas significativement différent (OR=0,4898 IC95% [0,1416- 1,4859]).

Les toxicités sévères de grade III au minimum représentent 18,6% du nombre total d'effets indésirables recensés. Cependant, selon l'organe concerné par l'effet indésirable, la gravité de la toxicité induite par l'immunothérapie varie. Ainsi les effets indésirables de grade III ou plus, représentent 58% des toxicités respiratoires, 36% des toxicités rénales, 31% des toxicités cardiaques, 13,3% des toxicités hépatiques ou endocrinologiques. Il n'a été recensé aucune toxicité de grade III ou plus lorsqu'une atteinte dermatologique ou rhumatologique est retrouvée. De même, la découverte une dysthyroïdie n'a jamais induit de toxicité sévère.

Le nombre de toxicités grade III ou plus est de 21,7% dans le groupe nivolumab contre 12,1% dans le groupe pembrolizumab sans qu'il n'y ait de différence significative (OR=0,5633 IC95% [0,1594- 1,6117]. Dans le groupe nivolumab et ipilimumab le nombre d'effets secondaires grade III ou plus est de 4,3% (OR=0,2014 IC95% [0,0047- 1,3512] en comparaison au groupe nivolumab et OR=0,361 IC95% [0,0072- 3,5157] en comparaison au groupe pembrolizumab).

Soixante-seize patients ont présenté une toxicité (77,6%). Chez 17 patients, elle est la cause de l'arrêt définitif du traitement. Chez 16 patients, le traitement a été interrompu temporairement. Une corticothérapie a été introduite chez 21 patients ayant présenté une toxicité (27,6%), dont la posologie est de plus de 10 mg dans 57,1% des cas. L'interruption médiane de l'immunothérapie est de 25 jours+/-41 jours.

III. Comparaison des patients en fonction de leur toxicité

Nous avons souhaité comparer les patients n'ayant présenté aucun effet indésirable et ceux en ayant présenté au moins un. Le groupe « sans toxicité » comprend 17 patients, tandis que le groupe de patients avec au moins une toxicité en comprend 82. Quinze patients ont un antécédent de tabagisme dans le groupe sans toxicité soit 88,2% contre 76 patients dans l'autre groupe soit 92,7% (p=0,60). Le nombre de paquets années n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes (34,9 PA contre 40,6 PA respectivement, p=0,60). Quarante-sept pourcents des patients avaient un tabagisme sévère dans le groupe sans toxicité contre 59,8% des patients dans l'autre groupe (p=0,56).

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'atteinte anatomopathologique. Treize patients sur 17 présentaient un adénocarcinome, 3 un carcinome épidermoïde dans le groupe sans toxicité contre 46 patients atteints d'un adénocarcinome et 21 atteints d'un carcinome épidermoïde dans le groupe avec au moins une toxicité (p=0,17 et p=0,75 respectivement). La proportion de patients atteints de

mésothéliome est également similaire dans les deux groupes (1 patient soit 5,6% contre 8 patients soit 9,7% dans le groupe avec au moins une toxicité, $p=1$). Nous ne retrouvons pas de différence significative dans le taux de PDL-1. Son taux moyen est de 42,7% dans le groupe sans toxicité contre 32,6% dans l'autre groupe ($p=0,42$).

La réponse au traitement est cependant un facteur influençant la présence ou non d'une toxicité. En effet, les patients progresseurs sont surreprésentés dans le groupe sans toxicité. Quinze patients sur les 17 présentent une progression à l'évaluation initiale soit 88,2%, contre 35 sur 82 soit 42,7% des patients dans le groupe avec au moins une toxicité ($p<0,001$). Par conséquent le nombre de répondeurs est significativement plus faible dans le groupe sans toxicité : 0 patients contre 35 patients dans le groupe avec au moins une toxicité ($p<0,001$).

Le fait d'avoir une corticothérapie préalable au traitement est un facteur qui entraîne un nombre de toxicité significativement moins important. En effet, 7 patients sur les 17 (41,2%) avaient ce traitement à l'initiation de l'immunothérapie contre 8 patients (9,7%) chez les patients avec au moins une toxicité ($p=0,03$). La dose moyenne de corticoïdes, pour les patients sans toxicité était de 30 mg contre 25 mg dans le groupe avec toxicité.

En analyse multivariée, seul le caractère répondeur ou non à l'immunothérapie est un facteur associé à un nombre de toxicité accru ($p<0,001$).

IV. Evaluation de la survie en fonction des toxicités

Les patients ont été classés en fonction du nombre de toxicités qu'ils ont présenté. Ceux ayant le plus de toxicités ont une survie sans progression significativement plus importante. En effet, chez les patients ayant plus de 4 ou 3 à 4 effets indésirables, la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte, tandis qu'elle est de 5 mois lorsqu'ils ont 1 à 2 toxicités et 2 mois lorsqu'il n'est pas objectivé de toxicité ($p<0,05$).

Afin d'exclure les patients hyperprogresseurs, nous avons analysé les patients ayant reçu au moins 6 semaines de traitement. Nous constatons également que, plus le nombre d'effets indésirables est important, plus la survie sans progression est meilleure : lorsqu'il existe plus de 4 toxicités, la médiane de survie sans progression est non atteinte contre 7 mois lorsqu'il existe 1 à 2 toxicités et 2,5 mois lorsqu'il n'en est pas objectivé ($p= 0,002$ et $p <0,001$ respectivement).

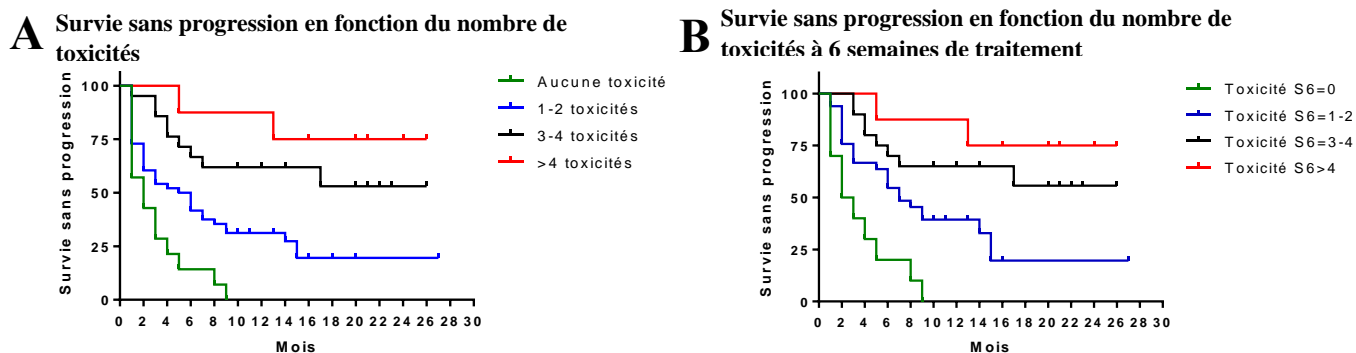


Figure 24 : Survie sans progression en fonction du nombre de toxicités observées

Figure A : Survie sans progression en fonction du nombre de toxicités observées quel que soit le nombre de cures réalisées

En rouge, patients avec plus de 4 toxicités, Médiane de survie non atteinte (vs 3-4 toxicités $p=0,57$; vs 1-2 toxicités $p=0,02$; vs 0 toxicité $p < 0,001$)

En noir, patients avec 3-4 toxicités, médiane de survie non atteinte (vs 1-2 toxicités $p=0,003$; vs 0 toxicités $p < 0,001$)

En bleu, patients avec 1 à 2 toxicités, médiane de survie de 5 mois (vs 0 toxicités $p < 0,001$)

En vert, patients avec 0 toxicité, médiane de survie de 2 mois

Figure B : Survie sans progression en fonction de la toxicité chez les patients ayant reçu au moins 6 semaines d'immunothérapie

En rouge, patients avec plus de 4 toxicités, Médiane de survie non atteinte (vs 3-4 toxicités $p=0,36$; vs 1-2 toxicités $p=0,02$; vs 0 toxicité $p < 0,001$)

En noir, patients avec 3-4 toxicités, médiane de survie non atteinte (vs 1-2 toxicités $p=0,02$; vs 0 toxicités $p < 0,001$)

En bleu, patients avec 1 à 2 toxicités, médiane de survie de 7 mois (vs 0 toxicités $p < 0,003$)

En vert, patients avec 0 toxicité, médiane de survie de 2,5 mois

Nous avons également analysé la survie sans progression des patients en fonction du traitement par immunothérapie qu'ils avaient reçu. Dans le groupe nivolumab, nous observons que leur survie sans progression est significativement meilleure lorsqu'ils ont présenté un nombre plus important de toxicités. La survie sans progression en cas d'absence de toxicité est de 1,5 mois tandis qu'elle est non atteinte en cas de 3 ou 4 toxicités ($p < 0,001$) (Figure 25A). Dans le groupe pembrolizumab, la survie sans progression est de 2,5 mois s'il n'est pas objectivé d'effet indésirable, contre 11,5 mois en cas de présence de 3 à 4 toxicités ($p=0,02$) (Figure 25C). A six semaines de traitement par nivolumab, nous constatons que plus le nombre de toxicités est important, plus la survie sans progression est importante. Les patients ayant plus de 4 toxicités ou 3 à 4 toxicités ont une médiane de survie sans progression non atteinte tandis que les patients sans toxicité objectivée ont une médiane de survie sans progression de 3 mois ($p=0,003$ et $p < 0,001$ respectivement) (Figure 25B). Compte tenu du faible nombre de patients, l'analyse de survie n'a pas été réalisée pour le groupe nivolumab et ipilimumab. De même le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins six semaines de pembrolizumab était trop faible pour réaliser des analyses de survie.

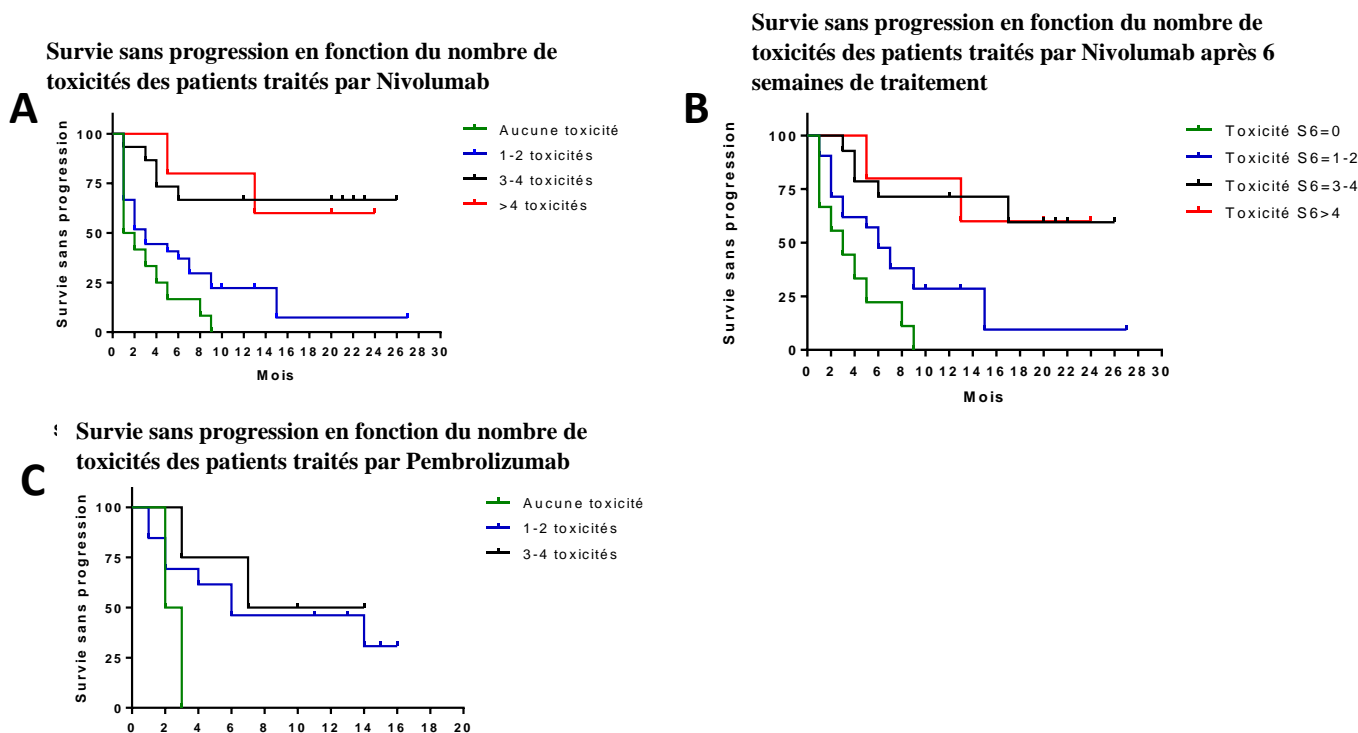


Figure 25 : Survie sans progression en fonction de l'immunothérapie administrée

Figure A : Survie sans progression en fonction du nombre de toxicités chez les patients traités par Nivolumab

En vert, patients n'ayant eu aucune toxicité, médiane de survie sans progression de 1,5 mois (vs 1-2 toxicités $p=0,048$; vs 3-4 toxicités $p<0,001$; vs >4 toxicités $p=0,004$)

En bleu, patients ayant eu 1 à 2 toxicités, médiane de survie sans progression de 3 mois (vs 3-4 toxicités $p=0,001$; vs >4 toxicités $p=0,11$)

En noir, patients ayant eu 3 à 4 toxicités, médiane de survie sans progression non atteinte (vs >4 toxicités $p=0,66$)

En rouge, patients ayant eu plus de 4 toxicités, médiane de survie sans progression non atteinte

Figure B : Survie sans progression en fonction du nombre de toxicités après 6 semaines de traitement chez les patients sous Nivolumab

En vert, patients n'ayant aucune toxicité, médiane de survie sans progression de 3 mois (vs 1-2 toxicités $p=0,04$; vs 3-4 toxicités $p=0,001$; vs >4 toxicités $p=0,003$)

En bleu, patients ayant eu 1 à 2 toxicités, médiane de survie sans progression de 6 mois (vs 3-4 toxicités $p=0,005$; vs >4 toxicités $p=0,07$)

En noir patients ayant eu 3 à 4 toxicités, médiane de survie sans progression non atteinte (vs >4 toxicités, $p=0,96$)

En rouge patients ayant eu plus de 4 toxicités, médiane de survie non atteinte

Figure C : Survie sans progression en fonction du nombre de toxicités chez les patients traités par Pembrolizumab

En vert, patients n'ayant eu aucune toxicité, médiane de survie sans progression de 2,5 mois (vs 1-2 toxicités $p=0,055$; vs 3-4 toxicités $p=0,02$)

En bleu, patients ayant 1 à 2 toxicités, médiane de survie sans progression de 6 mois (vs 3-4 toxicités $p=0,52$)

En noir, patients ayant eu 3 à 4 toxicités médiane de survie sans progression de 11,5 mois

Nous avons ensuite analysé les patients ayant présenté une toxicité significative ayant motivé l'interruption définitive du traitement. Ils étaient 17 patients concernés. Trois patients avaient une toxicité de grade II, 8 patients une toxicité de grade III, 4 patients une toxicité de grade IV, 2 patients une toxicité de grade V. Les toxicités de grade V étaient un AVC ischémique et un syndrome occlusif donc probablement d'ordre non immunologique où l'imputabilité de l'immunothérapie peut se discuter. Les principaux effets indésirables étaient une présence d'une perturbation du bilan hépatique (hépatite ou cholestase) chez 4 patients ou la présence d'une pneumopathie interstitielle retrouvée chez 3 patients.

Parmi eux, ils étaient 6 à avoir une réponse tumorale. Ils avaient reçu en moyenne 8,6 cures d'immunothérapie. Seulement un patient, présentait une progression. Il avait comme effet indésirable une hépatite. Dans ce groupe la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte ce qui signifie que, malgré la présence d'une toxicité, les patients semblent être longs répondeurs à l'immunothérapie.

Sur les 5 patients stables, un seul n'a pas présenté de progression néoplasique. La médiane de survie sans progression est de 6 mois. Il semble exister une tendance à une moins bonne survie sans progression après toxicité chez les patients du groupe stable par rapport au groupe répondeur, mais celle-ci n'est pas significative du fait probablement d'un trop faible nombre de patients concernés ($p=0,18$) (figure 26).

6 patients présentaient une progression lorsque la toxicité a été objectivée.

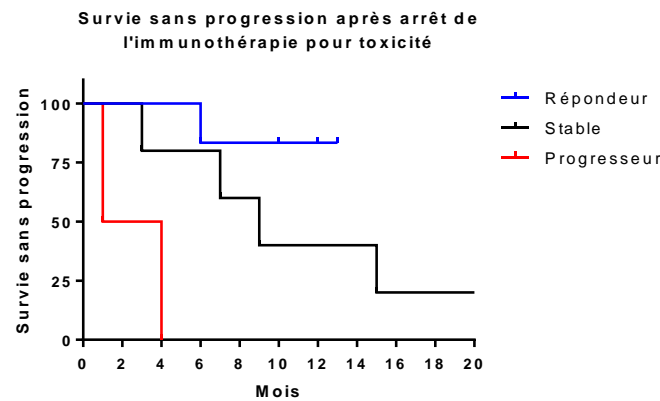


Figure 26 : Survie sans progression après un arrêt de l'immunothérapie pour toxicité

En bleu, patients répondeurs, médiane de survie sans progression non atteinte (vs patients stables $p=0,18$; vs patients progresseurs $p<0,001$)

En noir, patients stables, médiane de survie sans progression de 6 mois (vs patients progresseurs $p=0,003$)

En rouge, patients progresseurs, médiane de survie sans progression de 0,5 mois

V. Analyse des patients ayant présenté une pneumopathie interstitielle

Dans notre travail, nous avons observé que 9 patients ont présenté une toxicité à type de pneumopathie interstitielle. Les patients atteints d'un cancer bronchique sont généralement des patients fumeurs, une pathologie respiratoire sous-jacente est fréquemment associée. Par conséquent, nous avons souhaité vérifier si l'ajout d'une complication immunologique respiratoire n'était pas responsable d'une particulière gravité.

Cinq patients étaient traités par nivolumab. Parmi eux, tous étaient suivis pour un CBNPC (4 avaient un adénocarcinome bronchique, 1 avait un carcinome épidermoïde). Deux patients recevaient du pembrolizumab pour le traitement d'un CBNPC (1 adénocarcinome et

1 carcinome épidermoïde). Les 2 patients traités par l'association nivolumab et ipilimumab étaient atteints d'un mésothéliome pleural malin.

Un seul patient avait une pneumopathie interstitielle à type de syndrome emphysème fibrose. Deux patients avaient un antécédent de radiothérapie ayant pu favoriser l'apparition de l'atteinte interstitielle.

Cette complication peut être asymptomatique et sa découverte a été fortuite, à l'occasion d'un scanner d'évaluation chez 4 patients sur 9 (44,4%). Lorsque des symptômes sont présents, la dyspnée est le principal mode de révélation. Elle est présente chez les 5 patients symptomatiques, d'une sévérité de I sur l'échelle New York Heart Association (NYHA) chez 2 patients et de III sur l'échelle NYHA chez les 3 autres patients. Les autres symptômes pouvant être présents sont la toux dans 60% des cas, ou un syndrome fébrile chez 1 patient. 2 patients sur les 9 avaient une hypoxémie ce qui signe la gravité de l'atteinte interstitielle.

Les explorations fonctionnelles respiratoires n'ont été réalisées que chez un patient. Elles étaient normales.

Le scanner thoracique est quant à lui systématique. Comme nous l'avons vu précédemment, c'est grâce à lui qu'a été découverte l'atteinte interstitielle dans 44% des cas. Le type d'anomalie scanographique est variable. Elle est bilatérale dans la grande majorité des cas (77,8%) et péricentrale chez seulement 2 patients (22,2%). Nous n'avons pas retrouvé de prédominance centrale ou périphérique des lésions. Les lésions élémentaires retrouvées étaient principalement le verre dépoli chez 7 patients sur 9 (77,8%), des condensations chez 6 patients (66,7%), des réticulations chez 3 patients (33,3%). 1 patient avait une atteinte micronodulaire. Des exemples d'atteinte interstitielle observés chez ces patients ont été illustrés dans la figure 27.

La réalisation d'une fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo alvéolaire (LBA) est fréquente. Elle a été effectuée chez 7 patients sur 9 (77,8%). L'examen n'a pu être réalisé chez 2 patients en raison de la précarité de leur état respiratoire. L'examen a été non contributif chez 2 autres patients en raison d'une contamination bronchique des prélèvements. Au LBA, lorsque le prélèvement est analysable, il est retrouvé une alvéolite avec, en moyenne, 877×10^6 cellules par litre ($\pm 1069 \times 10^6$ cellules par litre) pour une valeur normale inférieure à 250×10^6 cellules par litre. Ces cinq prélèvements ont un taux de lymphocytes élevé supérieur à 20% (de 24% au minimum à 95,5% au maximum). Il est en moyenne de 52,1% ($\pm 32,1\%$). Bien que non spécifique, cette hyperlymphocytose est évocatrice d'une étiologie médicamenteuse à l'atteinte interstitielle et est donc un bon élément d'orientation.

Les autres types cellulaires (macrophages, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles) ne sont pas retrouvés en quantité excessive.

Un traitement a été réalisé dans la grande majorité des cas chez 7 patients sur les 9 (77,8%) soit chez les 5 patients avec une atteinte de grade II, le patient avec une atteinte de grade III et celui avec une atteinte de grade IV. Il consiste en l'administration d'une corticothérapie orale chez 6 patients et intraveineuse chez le patient ayant l'atteinte la plus sévère de grade IV. Sa posologie était de 1 mg/kg dans 57,1% des cas, 0,7 mg/kg dans 28,6% des cas et de 0,3 mg/kg dans 14,3% des cas. Les 2 patients n'ayant pas reçu de traitement avaient une atteinte interstitielle minimale de grade I strictement asymptomatique. Sur les 9 patients, après des contrôles scanographiques successifs, il a été objectivé une amélioration de l'atteinte interstitielle chez 8 d'entre eux (88,9%). Le patient n'ayant pas eu d'amélioration de l'effet indésirable est celui qui avait pour antécédent un syndrome emphysème fibrose et qui a présenté la toxicité la plus grave de grade IV.

Chez les 2 patients n'ayant pas reçu de corticothérapie, l'immunothérapie a été poursuivie sans interruption. Chez 2 autres patients, l'immunothérapie a pu être reprise après une interruption temporaire, sous corticothérapie à une posologie de 10 mg au maximum, sans récurrence de la toxicité. Trois autres patients ont présenté une progression de la maladie.

Ces derniers avaient une pathologie tumorale qui ne répondait pas au traitement. Chez les 5 patients répondeurs à l'immunothérapie, 1 patient a bénéficié d'une reprise de son traitement tandis que les 4 autres ont été surveillés sans nouvelle progression de leur pathologie néoplasique jusqu'à la fin du suivi. Le patient stable a pu bénéficier d'une réintroduction de l'immunothérapie sans progression objectivée.

Malgré notre faible effectif, nous pouvons donc constater que la présence d'une pneumopathie interstitielle sous immunothérapie est peu fréquente mais il existe des cas graves, notamment si une atteinte interstitielle sous-jacente est présente. Cependant, ce type d'effet indésirable est, dans la grande majorité des cas, résolutif sous corticothérapie et n'empêche pas, si l'atteinte est de grade modéré, une reprise de l'immunothérapie sous couvert d'une corticothérapie à faible dose. La survenue de ce type d'effet indésirable ne semble pas être pourvoyeur d'un mauvais pronostic puisque la majorité des patients répondeurs au traitement avaient une longue survie sans progression après la survenue de cette toxicité.

Avant traitement

Après traitement

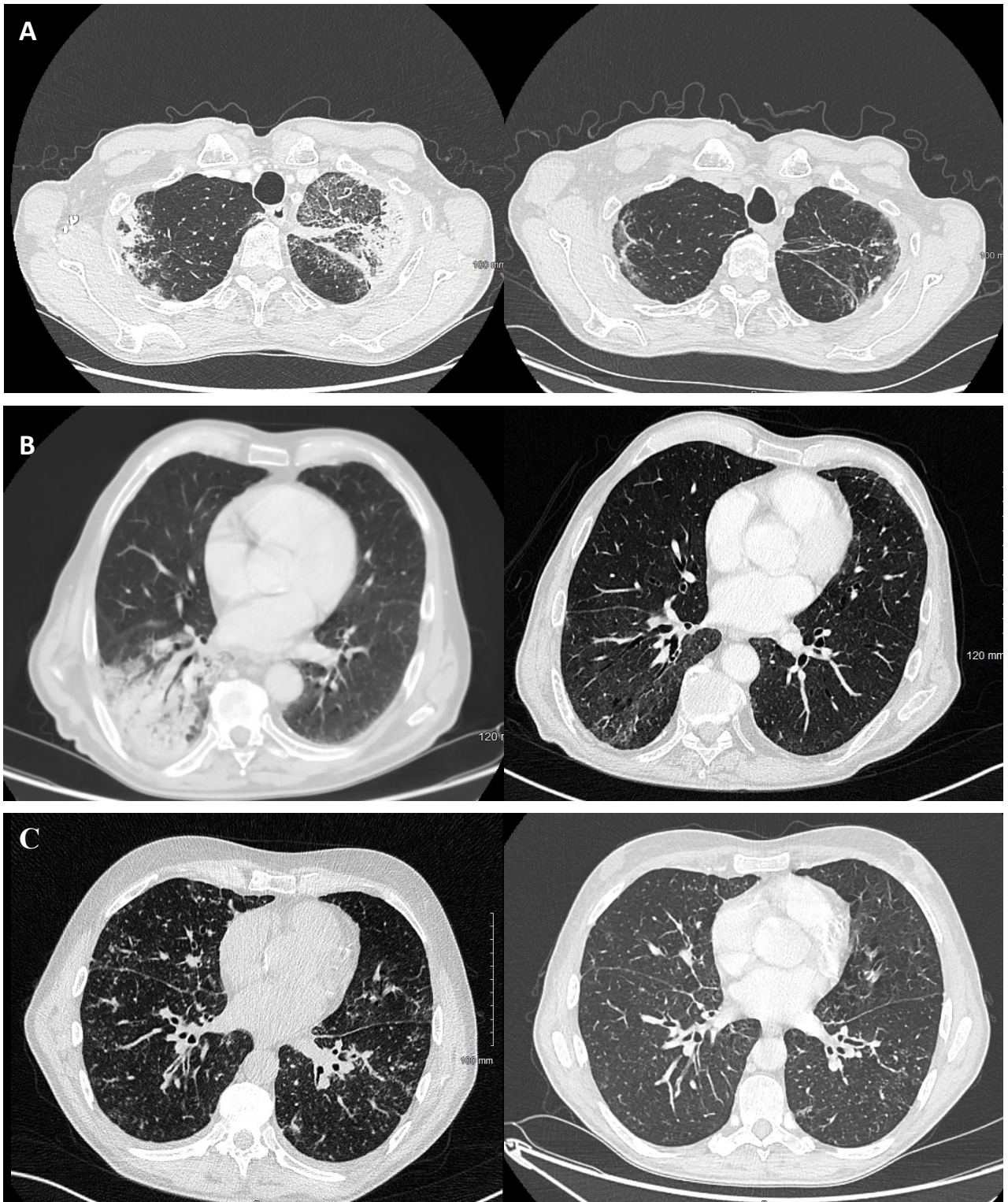


Figure 27 : Exemples d'atteintes interstitielle immuno allergique pulmonaire induite par l'immunothérapie avant et après traitement par corticothérapie

A : Condensations bilatérales avant et après traitement ; B : condensation unilatérale avant et après traitement ; C : atteinte micronodulaire bilatérale avant et après traitement

DISCUSSION

Les essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du nivolumab ou du pembrolizumab ont retrouvé un nombre d'effets indésirables entre 63 et 75% des patients traités (Herbst *et al*, 2016 ; Brahmer *et al*, 2016 ; Remon *et al*, 2017). Notre étude a rencontré un nombre de toxicités plus important, observé dans 82,8% des cas. Ceci est probablement dû au fait que nous avons recensé des effets indésirables au cours de l'immunothérapie pouvant ne pas être secondaires au traitement mais plutôt à l'évolution de la pathologie néoplasique telles que l'embolie pulmonaire ou les pneumopathies infectieuses. Le nombre d'effets indésirables grade III à V est globalement comparable par rapport aux données de la littérature (13 à 18% selon les études) (Reck *et al*, 2016 ; Carbone *et al*, 2017 ; Herbst *et al*, 2016).

Les effets secondaires que nous avons observés sont également ceux qui sont décrits dans la littérature. Il est cependant nécessaire de les recenser car ils sont différents de ceux induits par les chimiothérapies et les thérapies ciblées. Il est important d'en déterminer le grade afin d'évaluer la possibilité ou non de poursuivre l'immunothérapie.

Comme dans les études, la présence d'effets indésirables dermatologiques constitue le principal effet secondaire induit par l'immunothérapie. Leur incidence est cependant plus importante dans d'autres études (Delaunay *et al*, 2018, Phillips *et al*, 2019). Dans la très grande majorité des cas ils sont bénins, peuvent être contrôlés par des traitements symptomatiques et n'induisent pas d'interruption de l'immunothérapie. En effet, nous n'avons observé que des toxicités cutanées de grade II au maximum.

Concernant les toxicités endocriniennes, les dysthyroïdies sont les plus fréquentes. Nous observons une proportion similaire de celles-ci dans notre travail par rapport à la littérature (Delaunay *et al*, 2018). Nous n'avons objectivé aucune toxicité de grade III ou plus. Les études révèlent que les dysthyroïdies de grade supérieur à III sont rares. Ainsi Osorio *et al* ont retrouvé un cas de dysthyroïdie de grade III sur 48 patients. D'autres travaux ont décrit de rares cas graves de dysthyroïdie (Reck *et al*, 2016 ; Herbst *et al*, 2016). D'autres effets endocriniens existent, comme nous avons pu le montrer, mais sont plus rares (Delaunay *et al*, 2018). Ceux-ci concernent l'insuffisance surrénalienne, le diabète ou l'hypophysite.

Les toxicités rhumatologiques sont dominées par les arthralgies ou les rhumatismes inflammatoires rencontrés respectivement dans notre étude à une fréquence de 12,1% et 6,1%. Il faut être vigilant et rechercher systématiquement des antécédents d'atteinte rhumatismale avant l'initiation d'une thérapeutique anti PD-1, PDL-1 ou anti CTLA-4. En

effet, une étude rétrospective a montré que dans 83% des cas, sous immunothérapie, il est retrouvé une poussée du rhumatisme inflammatoire préexistant (Mitchell et al, 2018). De plus, dans notre travail, les deux patients aux antécédents de rhumatisme inflammatoire ont présenté une poussée. Il est donc nécessaire de mesurer l'indication d'un traitement par immunothérapie chez ces patients atteints de rhumatisme inflammatoire, mais cet antécédent ne doit pas être une contre-indication absolue au traitement.

La présence d'une pneumopathie interstitielle est un effet indésirable à ne pas négliger. Selon les séries, elles sont de 1 à 5%. D'autres études ont retrouvé une incidence des pneumopathies interstitielles de 19% (Suresh et al, 2018). Dans notre travail, nous avons objectivé ce type de complication chez 9,1% des patients, fréquence comprise entre celles observées dans les travaux cités ci-dessus. Les patients suivis en cancérologie thoracique sont généralement fumeurs ou anciens fumeurs, ainsi leur fonction respiratoire est fréquemment altérée et ont des comorbidités surajoutées (bronchopneumopathie obstructive, maladie emphysemateuse...). La présence d'une toxicité de grade III ou plus, même si elle reste peu fréquente dans notre étude, peut être responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë. Une étude rétrospective avait tout de même retrouvé une pneumopathie interstitielle de grade III ou plus chez 65% des patients atteints de cet effet indésirable (dont 12,8% de toxicités de grade V) (Suresh et al, 2018). Nous avons constaté une amélioration de l'atteinte interstitielle après traitement chez la grande majorité de nos patients. Cependant, l'étude de Suresh et al. notait une amélioration uniquement dans 56% des cas. Il n'était pas objectivé de différence significative d'incidence ou de gravité selon le type d'immunothérapie reçue. Les anomalies objectivées au scanner étaient comparables à celles que nous avons observées : verre dépoli, condensation, épaississement des septas.

Parmi les toxicités digestives, les principaux effets secondaires rencontrés sont les diarrhées et les colites. Les études ont recensé un nombre d'effets indésirables globalement supérieurs à ceux qui ont pu être recensés dans notre travail. La surveillance du bilan hépatique apparaît comme primordial dans la surveillance biologique au cours des traitements par immunothérapie où les toxicités de grade III ou plus, bien que peu fréquentes sont réelles (Delaunay et al, 2018 ; Grover et al, 2018).

Les autres effets secondaires rencontrés sont plus rares mais peuvent être potentiellement graves. Nous n'avons pas recensé de décès sur toxicité cardiologique mais des cas graves de myocardite pouvant être mortels ont été rapportés (Johnson et al, 2016). L'administration d'une immunothérapie majore le risque de myocardite par rapport à la population générale

(Salem et al, 2018). D'autres cas de toxicités rares ont été publiés dans la littérature telle que la myasthénie (Makarious et al, 2017) ou l'encéphalopathie (Freng et al, 2017).

Nous avons retrouvé, dans notre étude, un nombre moyen de toxicités par patient plus important lorsqu'une combinaison d'immunothérapie était administrée. Cette différence n'est cependant pas significative du fait probablement d'un effectif insuffisant de patients ayant reçu une bithérapie. Les essais ayant évalué l'association nivolumab et ipilimumab, décrivent une toxicité chez environ 75 à 80% des patients dont de grade III ou IV chez 30% d'entre eux (Ready et al, 2019 ; Reck et al, 2019). Dans ce travail, les patients traités par la double immunothérapie avaient un nombre de toxicité de grade III ou IV bien inférieur. Cependant, le trop faible effectif peut être une cause à cette observation.

Nous avons observé que plus le nombre d'effets indésirables induits par l'immunothérapie est important, plus la survie des patients est longue. Nous pourrions alors penser que cet effet est dû à un traitement plus prolongé qui expose de fait à un risque accru de toxicité. Cependant, nous constatons, dans notre travail que les effets secondaires induits par l'immunothérapie sont en majorité relativement précoces. Différentes études ont évalué l'impact de la présence d'une toxicité sur la survie qui pourraient laisser suggérer que la présence d'un effet secondaire est responsable d'une meilleure survie chez les patients (Teraoka et al, 2017 ; Sato et al, 2018). Cependant, ces études sont rétrospectives et sur une petite cohorte de patients. Une étude plus récente a repris les données d'autres études s'étant intéressées à ce sujet. Les résultats suggèrent que la survenue d'effets secondaires est globalement liée à une meilleure réponse à l'immunothérapie. Cependant, le lien entre toxicité et efficacité n'est pas forcément clair et il est possible qu'il existe des facteurs confondants (Remon et al, 2019). Toutes les toxicités ne semblent pas avoir le même impact sur la réponse au traitement. Certaines données laisseraient suggérer que les pneumopathies pourraient avoir un impact négatif (Suresh et al, 2019), tandis que les diarrhées n'en auraient pas (Teraoka et al, 2017). Malgré l'absence de significativité dans notre analyse du fait probablement d'un effectif trop faible, le fait que nous observions une réponse prolongée chez les patients répondeurs, dont l'immunothérapie a été stoppée, et ce plusieurs mois après l'arrêt du traitement, plaiderait plutôt en faveur de l'hypothèse d'une meilleure survie sans progression après la survenue d'un effet indésirable imputable au traitement. Parmi les patients ayant répondu au traitement puis arrêté pour toxicité, nous n'avons pas retrouvé d'impact défavorable de la survenue d'une pneumopathie interstitielle puisque les deux patients ayant présenté cet effet indésirable n'ont pas présenté de rechute à la fin du suivi.

Compte tenu de l'utilisation croissante de l'immunothérapie dans le cancer bronchique qui a provoqué l'apparition de nouveaux types d'effets secondaires, non rencontrés avec des thérapeutiques plus classiques, des recommandations pour leur gestion ont été mises en place par la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et la société américaine de cancérologie (ASCO). Un bilan pré thérapeutique biologique et d'imagerie est indiqué (figure 28).

- NFS plaquettes, iono, créatinine, CPK, LDH, aldolase
- TSH, T4 (à répéter ensuite toutes les 4 à 6 semaines)
- ASAT, ALAT, bilirubine (à répéter ensuite avant chaque perfusion)
- glycémie (à répéter ensuite avant chaque perfusion pendant 12 semaines puis toutes les 3 à 6 semaines)
- sérologie HIV, HCV, HBV, EBV, CMV
- FSH, LH, et œstrogène chez la femme et testostérone chez l'homme, en cas de fatigue, baisse de la libido ou trouble de l'humeur
- ECG avant l'initiation et de façon optionnelle la troponine, en particulier en cas d'association d'immunothérapies.
- radiographie thoracique, scanner, saturométrie

Figure 28 : Bilan à réaliser avant l'initiation d'un traitement par immunothérapie (Brahmer et al, 2018)

Pour chaque évènement indésirable, en fonction de son grade, des recommandations ont été mises en place permettant l'harmonisation des pratiques et une meilleure prise en charge du patient (Haanen et al, 2018 ; Brahmer et al, 2018). La démarche diagnostique à réaliser pour chaque type de toxicité est détaillée : examen clinique, examens biologiques, examens d'imagerie ou autres nécessaires. Parfois, il peut être utile de réaliser des biopsies pour confirmer la toxicité notamment dans les grades les plus élevés. En effet, une biopsie cutanée semble très accessible, avec peu de complications et peut être réalisée pour des effets secondaires peu graves. Mais pour des effets secondaires rénaux par exemple, la réalisation de ce genre de prélèvement est moins accessible. Les recommandations détaillent également la conduite à tenir concernant la prise en charge thérapeutique. Nous pouvons nous en inspirer pour prendre la décision du type de prise en charge hospitalière ou ambulatoire, de la poursuite, l'arrêt temporaire ou définitif de l'immunothérapie, de la nécessité de l'introduction d'une corticothérapie orale ou intraveineuse ainsi que la dose nécessaire.

Dans la grande majorité des cas, une toxicité de grade I nécessite une surveillance simple. A partir des toxicités de grade II, pour un certain nombre d'effets secondaires, se discute l'introduction d'une corticothérapie et l'arrêt temporaire ou définitif du traitement. La survenue d'un effet indésirable de grade IV est une contre-indication formelle à la reprise d'une immunothérapie. La figure 29 représente les recommandations concernant les toxicités respiratoires.

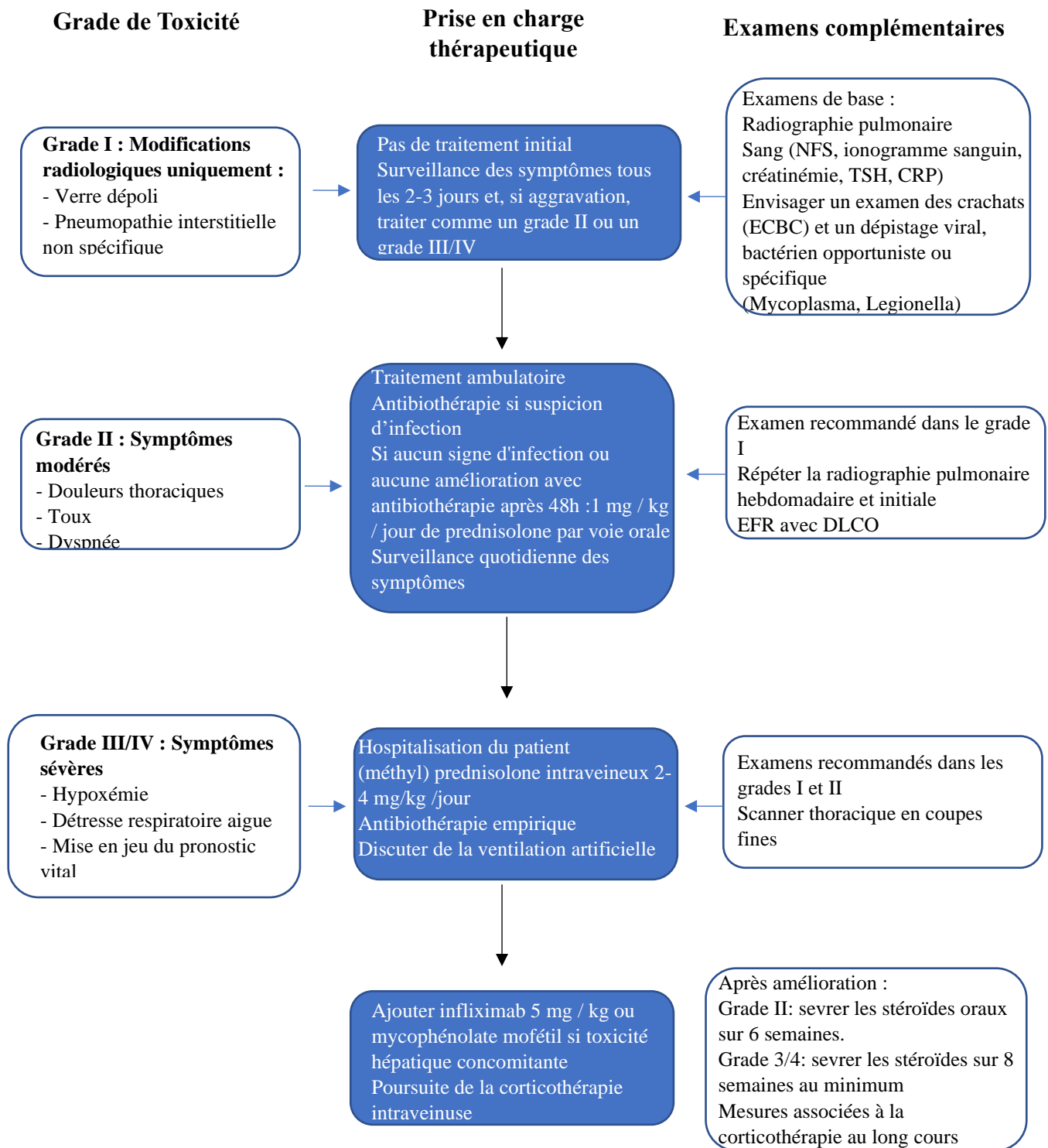


Figure 29 : Gestion des toxicités respiratoires selon les recommandations de l'ESMO (Haanen et al, 2018)

L'apparition de ces nouveaux effets secondaires induits par l'immunothérapie a donc nécessité une modification des pratiques cliniques. Comme nous avons pu le constater, de multiples essais thérapeutiques d'immunothérapie sont en cours dans le cancer bronchique. Des associations d'immunothérapies sont à l'essai telles que le Nivolumab associé à l'ipilimumab. Comme nous l'avons décrit précédemment, ces deux types d'immunothérapie ont un mécanisme d'action complémentaire. Les anti PD-1 inhibent la liaison PD-1 et PDL-1, permettant l'activation lymphocytaire T contre la cellule tumorale. Les anti CTLA-4 ont un rôle d'inhibition de la fonction immunitaire, de régulation des lymphocytes T CD8+ et des cellules immunes mémoires (Arasanz et al, 2017 ; Olive et al, 2011). Dans notre travail et dans les études, la double immunothérapie confère un nombre d'effets indésirables plus élevé qu'une immunothérapie en monothérapie. Le nombre toxicités de grade III ou IV est également plus élevé (Hellman et al, 2018). Dans les mois à venir, les pratiques pourront être modifiées par l'utilisation d'associations de chimiothérapies avec l'immunothérapie. Ces traitements seront une des options thérapeutiques en première ligne dans les CBNPC métastatiques. La chimiothérapie pourrait renforcer le potentiel immunogène de l'immunothérapie (Gandhi et al, 2018 ; Paz-Ares et al, 2018). Son caractère cytotoxique permet d'augmenter, après la lyse cellulaire, la présentation antigénique par les cellules dendritique. De plus elle permettrait d'augmenter le rapport lymphocyte cytotoxique – lymphocytes T régulateurs, de bloquer la voie STAT6 améliorant l'activité des cellules dendritiques (Gandhi et al, 2018). La gestion de ces effets secondaires de ces associations sera particulièrement importante. De plus, comme nous avons également pu le voir, bien que certains effets indésirables puissent être rares, tous les organes peuvent être atteints. C'est pourquoi, il est important de s'entourer de spécialistes afin de gérer l'ensemble des effets indésirables. Des réunions de concertation pluridisciplinaire ont donc été mise en place afin d'avoir une pratique harmonisée et de prendre des décisions concernant les dossiers plus difficiles. La réintroduction ou non d'une immunothérapie, le changement de l'immunothérapie peut également se discuter lors de ces RCP. Au centre hospitalier universitaire de Caen, une RCP a donc été créée permettant de prendre des décisions collégiales concernant la gestion de l'immunothérapie. Pour chaque organe, un médecin référent, connaisseur de ces toxicités spécifiques peut être sollicité.

Notre étude comporte cependant plusieurs limites. Le caractère rétrospectif de l'analyse induit des biais, notamment des biais de recueil. De plus, son caractère monocentrique et l'effectif limité ne permettent pas une vision d'ensemble des effets indésirables les plus rares induits par l'immunothérapie. Le type de toxicité est également très variable. Bien que 99

patients aient pu être inclus, la proportion de patients ayant un effet indésirable donné et relativement faible. Il est donc difficile d'analyser et de tirer des conclusions sur ces sous-groupes. L'inclusion des patients a été stoppée fin juin 2018 afin d'avoir un recul suffisant sur les données de survie sans progression. Cependant, depuis cette période de nouvelles immunothérapies telles que le durvalumab ou l'atézolizumab ont été utilisées. Aucun patient n'a reçu ce type de traitement dans notre étude. Pour finir, la survie globale n'a pas été analysée dans cette étude. En effet, après progression, le type de traitement administré était variable d'un patient à l'autre rendant complexe les analyses de survie globale.

CONCLUSION

L'immunothérapie, dont l'objectif est de stimuler le système immunitaire, notamment les lymphocytes, est un nouveau traitement efficace dans l'arsenal thérapeutique des cancers bronchiques et des mésothéliomes. D'abord utilisée pour les pathologies de stade métastatique, ses indications tendent à s'expandre aux autres stades. Le profil d'effets indésirables est radicalement différent des chimiothérapies conventionnelles utilisées. Il est donc nécessaire de savoir les reconnaître et les gérer.

Nous avons donc recensé l'ensemble des effets indésirables induits par l'immunothérapie dont les principaux sont d'ordre dermatologique, endocrinien, rhumatologique, pneumologique ou encore hépatique. Bien que dans la majorité des cas elles soient non sévères, certaines toxicités peuvent être graves (17% de toxicités de grade III ou plus sur l'ensemble des toxicités recensées). Il est donc indispensable de savoir les repérer et les traiter.

La survenue d'une toxicité sous immunothérapie, ne semble cependant pas péjorative. En effet, alors que la majorité des effets indésirables surviennent dans les dix premières cures suivant l'initiation du traitement, on observe une meilleure survie sans progression chez les patients ayant des effets indésirables. De plus, lorsque l'immunothérapie est stoppée en raison d'un effet secondaire, les patients répondeurs au traitement semblent garder un bénéfice du traitement malgré l'arrêt de celui-ci. L'ensemble de ces données nécessitent d'être confirmées par des études de plus grande ampleur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):623-30.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 13 2018;379(24):2342-50.
3. Arasanz H, Gato-Cañas M, Zuazo M, Ibañez-Vea M, Breckpot K, Kochan G, et al. PD1 signal transduction pathways in T cells. *Oncotarget.* 1 août 2017;8(31):51936-45.
4. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1 mai 2010;28(13):2181-90.
5. Bauer C, Hees C, Sterzik A, Bauernfeind F, Mak'Anyengo R, Dueswell P, et al. Proapoptotic and antiapoptotic proteins of the Bcl-2 family regulate sensitivity of pancreatic cancer cells toward gemcitabine and T-cell-mediated cytotoxicity. *J Immunother. avr* 2015;38(3):116-26.
6. Benzaquen J, Marquette C-H, Glaichenhaus N, Leroy S, Hofman P, Ilié M. The biological rationale for immunotherapy in cancer. *Rev Mal Respir.* févr 2018;35(2):206-22.
7. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer.* janv 2011;71(1):75-81.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.
9. Bos R, Marquardt KL, Cheung J, Sherman LA. Functional differences between low- and high- affinity CD8+ T cells in the tumor environment. *OncoImmunology.* 1(8):1239-47.
10. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
11. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):451-60.
12. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* juill 2019;14(7):1233-43.
13. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 2018;379(21):2027-39.
14. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* févr 2014;83(2):240-5.
15. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 22 juin 2017;376(25):2415-26.
16. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 20 mars 2006;24(9):1443-8.
17. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 25 juill 2013;39(1):1-10.
18. Couraud S, Westeel V, Toffart A-C, Souquet P-J, comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2019. ARISTOT.2019. ISBN 978-2-490858-00-2.; 2019.
19. Defossez G, Le Guyader-Peyrou, S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France. 2019.
20. Delaunay M, Caron P, Sibaud V, Godillot C, Collot S, Milia J, et al. Toxicity of immune checkpoints inhibitors. *Rev Mal Respir.* déc 2018;35(10):1028-38.
21. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* févr 2016;71(2):177-84.
22. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1

- promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* août 2002;8(8):793-800.
23. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* nov 2002;3(11):991-8.
 24. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
 25. Forde PM, Chaft JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 30 2018;379(9):e14.
 26. Forde PM, Scherpereel A, Tsao AS. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* 14 févr 2019;20(2):18.
 27. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *Journal of experimental Medicine.* 206(13):3015-29.
 28. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2 oct 2000;192(7):1027-34.
 29. Fridman W-H, Dieu-Nosjean M-C, Pagès F, Cremer I, Damotte D, Sautès-Fridman C, et al. The immune microenvironment of human tumors: general significance and clinical impact. *Cancer Microenviron.* août 2013;6(2):117-22.
 30. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 1 nov 2018;29(11):2214-22.
 31. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4079-85.
 32. Gainor J, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. 18 juill 2016;6(10):1118-33.
 33. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 15 sept 2016;22(18):4585-93.
 34. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell.* 14 déc 2015;28(6):690-714.
 35. Gandhi L, Ou S-HI, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans A-MC, Kim D-W, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *Eur J Cancer.* 2017;82:27-33.
 36. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 16 avr 2018;378(22):2078-92.
 37. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiotherapy for primary lung carcinoma. *Cancer Radiother.* sept 2016;20 Suppl:S147-156.
 38. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* déc 2016;17(12):1643-52.
 39. Grover S, Rahma OE, Hashemi N, Lim RM. Gastrointestinal and Hepatic Toxicities of Checkpoint Inhibitors: Algorithms for Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 23 mai 2018;38:13-9.
 40. Guerra N, Tan YX, Joncker NT, Choy A, Gallardo F, Xiong N, et al. NKG2D-deficient mice are defective in tumor surveillance in models of spontaneous malignancy. *Immunity.* avr 2008;28(4):571-80.
 41. Guillemin A, Rousseau B, Neuzillet C, Joly C, Boussion H, Grimbert P, et al. [De novo cancer after solid organ transplantation: Epidemiology, prognosis and management]. *Bull Cancer.* mars 2017;104(3):245-57.
 42. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):599-610.
 43. Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 01 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
 44. Hanahan D, Weinberg Robert A. RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
 45. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an

- open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):31-41.
46. Horn L, Mansfield AS, Szczyńska A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 06 2018;379(23):2220-9.
 47. Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 31 2017;355(6332):1428-33.
 48. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2018;142(1):89-108.
 49. Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, Cindric A, Carr A, Michelsen C, et al. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the Diagnosis of Sarcomatous and Desmoplastic Mesotheliomas. *Am J Surg Pathol.* mai 2016;40(5):714-8.
 50. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438.
 51. INCA. Cancer broncho-pulmonaire : Du diagnostic au suivi. 2016.
 52. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 3 nov 2016;375(18):1749-55.
 53. Jordi Remon, Noemi Reguart, Edouard Auclin, Benjamin Besse. Immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: focusing on non-small cell lung cancer patients. *Journal of Thoracic Oncology.* 24 févr 2019;14(6):963-7.
 54. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature.* 6 déc 2007;450(7171):903-7.
 55. Komaki R, Liao Z, Liu H, Tucker S, Rice D. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma: in regard to Allen et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640-645). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2006;66(5):1595-6; author reply 1596.
 56. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* nov 2016;17(11):1497-508.
 57. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 10 juin 2015;33(17):1958-65.
 58. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2613-8.
 59. Locatelli-Sanchez M, Foucher P, Pérol M, Scherpereel A, Zalcman G, comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en, et al. Référentiel sur le Mésothéliome Malin de la plèvre : actualisation 2019. 2019.
 60. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1261-73.
 61. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2017;82:128-36.
 62. Manegold C, Dingemans A-MC, Gray JE, Nakagawa K, Nicolson M, Peters S, et al. The Potential of Combined Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):194-207.
 63. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort. *Journal of Clinical Oncology.* 20 mars 2015;33(9):992-9.
 64. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, Liew D, Leung J, Liu B, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. *Eur J Cancer.* déc 2018;105:88-102.
 65. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol.* févr 2008;21(2):494-502.
 66. Nevriere Z, Berthet P, Polycarpe F, Dubos-Arvis C, Dô P, Gervais R. Malignant mesothelioma and constitutional BAP1 gene mutations. *Rev Mal Respir.* févr 2019;36(2):241-8.
 67. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 27 août 2002;87(5):491-6.

68. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. mai 2014;383(9928):1561-71.
69. Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol*. 1 janv 2019;49(1):29-36.
70. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 01 2017;28(3):583-9.
71. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 1 oct 2018;36(28):2863-71.
72. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! *Lung Cancer*. janv 2011;71(1):1-2.
73. Patsoukis N, Sari D, Boussiotis VA. PD-1 inhibits T cell proliferation by upregulating p27 and p15 and suppressing Cdc25A. *Cell Cycle*. 1 déc 2012;11(23):4305-9.
74. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 2018;379(21):2040-51.
75. Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, Postow MA, Rizvi NA, Freites-Martinez A, et al. Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events. *J Clin Oncol*. 19 juin 2019;JCO1802141.
76. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3552-9.
77. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv192-237.
78. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 30 janv 2019;
79. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):984-93.
80. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307-16.
81. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainor JF, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*. 20 avr 2019;37(12):992-1000.
82. Reck M, Borghaei H, O'Byrne KJ. Nivolumab plus ipilimumab in non-small-cell lung cancer. *Future Oncology* [Internet]. 8 mai 2019 [cité 19 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2019-0031>
83. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim S-W, Akerley W, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 01 2016;34(31):3740-8.
84. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33.
85. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer*. juill 2019;116:137-47.
86. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, Guerrero T, Chang JY, McAleer MF, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2007;69(2):350-7.
87. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol*. août 2011;6(8):1304-12.
88. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, Corson JM, Chirieac LR, Zellos L, et al. Proposed adjustments to

- pathologic staging of epithelial malignant pleural mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer*. 15 mars 2010;116(6):1510-7.
89. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 21 2017;389(10066):255-65.
 90. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 13 oct 2005;353(15):1591-603.
 91. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(10):2085-91.
 92. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-89.
 93. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. juill 2008;3(7):756-63.
 94. Sato K, Akamatsu H, Murakami E, Sasaki S, Kanai K, Hayata A, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;115:71-4.
 95. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
 96. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. févr 2019;20(2):239-53.
 97. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
 98. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
 99. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. mars 2007;8(3):239-45.
 100. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-9.
 101. Sheppard K-A, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. *FEBS Lett*. 10 sept 2004;574(1-3):37-41.
 102. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288-301.
 103. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 4 déc 2014;371(23):2167-77.
 104. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. janv 2013;24(1):20-30.
 105. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 04 2017;389(10072):917-29.
 106. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S, et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation - Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):682-8.
 107. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. janv 2009;63(1):94-7.
 108. Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, et al. Impact of Checkpoint Inhibitor Pneumonitis on Survival in NSCLC Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. mars 2019;14(3):494-502.

109. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* févr 2015;99(2):472-80.
110. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc.* juin 2013;10(3):239-47.
111. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* 2017;12(12):1798-805.
112. Teufel A, Zhan T, Härtel N, Bornschein J, Ebert MP, Schulte N. Management of immune related adverse events induced by immune checkpoint inhibition. *Cancer Lett.* 1 août 2019;456:80-7.
113. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1240-2.
114. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* août 2011;12(8):763-72.
115. van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer.* 1 févr 2002;86(3):342-5.
116. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
117. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 15 juill 2003;21(14):2636-44.
118. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* oct 1960;17:260-71.
119. Waldhauer I, Steinle A. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene.* 6 oct 2008;27(45):5932-43.
120. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2018;4(12):1721-8.
121. Willimsky G, Blankenstein T. Sporadic immunogenic tumours avoid destruction by inducing T-cell tolerance. *Nature.* 1 sept 2005;437(7055):141-6.
122. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 10 févr 2017;8(1):1-20.
123. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2 avr 2016;387(10026):1405-14.
124. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer.* mars 2012;75(3):360-7.
125. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CA de M, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 10 août 2013;31(23):2849-53.

ANNEXES

Tableau 6 : Classification anatomopathologique des cancers bronchiques (Travis et al, 2015 ; Couraud et al, 2019)

Types et sous-types histologiques

Adénocarcinome

- Adénocarcinome lépidique
- Adénocarcinome acinaire
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome micro papillaire
- Adénocarcinome solide
- Adénocarcinome Invasif Mucineux
 - Adénocarcinome invasif mixte mucineux
- Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux
- Adénocarcinome colloïde
- Adénocarcinome foetal
- Adénocarcinome entérique
- Adénocarcinome avec invasion minime†
 - Non-mucineux
 - Mucineux
- Lésions pré-invasives
 - Hyperplasie adénomateuse atypique
 - Adénocarcinome *in situ*
 - Non mucineux
 - Mucineux

Carcinome malpighien (ou épidermoïde)

- Carcinome malpighien kératinisant
- Carcinome malpighien non kératinisant
- Carcinome malpighien basaloïde
- Lésion pré-invasive
 - Carcinome malpighien *in situ*

Tumeurs neuroendocrines

- Carcinome à petites cellules
 - Carcinome à petites cellules composite
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite
- Tumeurs carcinoïdes
 - Tumeur carcinoïde typique
 - Tumeur carcinoïde atypique
 - Lésion pré-invasive
 - Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique

Carcinome à grandes cellules

Carcinomes adénosquameux

Carcinomes sarcomatoïdes

- Carcinome pléomorphe
- Carcinome à cellules fusiformes
- Carcinome à cellules géantes
- Carcinosarcome
- Blastome pulmonaire

Autres carcinomes et carcinomes inclassés

- Carcinome « lymphoepithelioma-like »
- Carcinome avec réarrangement NUT

Tableau 7 : Nombre de toxicités par organe, grade et date moyenne de survenue

	Tout grade	Grade I-II	Grade III-IV	Grade V	Date de survenue (N cure)
Toxicité endocrinologique	30	26	4		
Hypothyroïdie	8 (8,1%)	8 (8,1%)			12
Hyperthyroïdie	11 (11,1%)	11 (11,1%)			7,5
Insuffisance surrénalienne	3 (3,0%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)		9,7
Diabète	6 (6,0%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)		10,5
Hyperparathyroïdie	1 (1,0%)	1 (1,0%)			10
Insuffisance hypophysaire	1 (1,0%)	1 (1,0%)			10
Toxicité dermatologique	46	46			
Erythème	9 (9,1%)	9 (9,1%)			10,7
Xérose	6 (6,0%)	6 (6,0%)			9,8
Prurit	13 (13,1%)	13 (13,1%)			14,5
Eczéma	4 (4,0%)	4 (4,0%)			13,8
Psoriasis	5 (5,1%)	5 (5,1%)			7,2
Prurigo	1 (1,0%)	1 (1,0%)			22
Atteinte muqueuse	3 (3,0%)	3 (3,0%)			6,3
Toxidermie	3 (3,0%)	3 (3,0%)			1,7
Erysipèle	1 (1,0%)	1 (1,0%)			39
Dermatite séborrhéique	1 (1,0%)	1 (1,0%)			1
Toxicité rhumatologique	21	21			
Arthrite	1 (1,0%)	1 (1,0%)			15
Arthralgie	12 (12,1%)	12 (12,1%)			11,2
Rhumatisme inflammatoire	6 (6,1%)	6 (6,1%)			3,3
Myalgie	1 (1,0%)	1 (1,0%)			18
Bursite	1 (1,0%)	1 (1,0%)			14
Toxicité hépatique	30	26	4		
Hépatite	9 (9,2%)	6 (6,1%)	3 (3,0%)		9,3
Cholestase	3 (3,0%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)		17,3
Diarrhées	9 (9,1%)	8 (8,1%)	1 (1,0%)		15,7
Colite	4 (4,0%)	4 (4,0%)			6,8
Nausées/vomissements	2 (2,0%)	2 (2,0%)			9
Pancréatite	2 (2,0%)	2 (2,0%)			6,5
Gastrite	1 (1,0%)	1 (1,0%)			3
Toxicité respiratoire	31	13	16	2	
Pneumopathie interstitielle	9 (9,1%)	7 (7,1%)	2 (2,0%)		10,1
Pneumopathie infectieuse	15 (15,2%)	6 (6,1%)	8 (8,1%)	1 (1,0%)	2,3
Embolie pulmonaire	6 (6,1%)		5 (5,1%)	1 (1,0%)	3
Pleurésie	1 (1,0%)		1 (1,0%)		2
Toxicité cardiaque	13	9	4		
Myocardite	2(2,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)		16
Péricardite	2 (2,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)		2
HTA	8 (8,1%)	7 (7,1%)	1 (1,0%)		6,4
Insuffisance cardiaque	1 (1,0%)		1 (1,0%)		28
Toxicité hématologique	10	8	2		

Anémie	6 (6,1%)	5 (5,1%)	1 (1,0%)		5,7
Thrombopénie	1 (1,0%)	1 (1,0%)			1
CIVD	1 (1,0%)	1 (1,0%)			4
Hyperéosinophilie	2 (2,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)		2
Toxicité rénale	11	7	3	1	
Elévation de la créatinémie	8 (8,1%)	7 (7,1%)	1 (1,0%)		11,3
Néphrite	2 (2,0%)		2 (2,0%)		4,5
Hyponatrémie	1 (1,0%)		1 (1,0%)		18
Toxicité ophtalmologique	2	2			
Rétinite	1 (1,0%)	1 (1,0%)			1
Neuropathie optique	1 (1,0%)	1 (1,0%)			19
Toxicité neurologique	1	1			
Neuropathie	1 (1,0%)	1 (1,0%)			3

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : TEULIER SYLVAIN

TITRE DE LA THESE :

Etude rétrospective de l'incidence des effets indésirables induits par l'immunothérapie et de leurs conséquences sur la survie des patients atteints d'un cancer bronchique ou d'un mésothéliome

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Dans le traitement des cancers bronchiques, le développement de l'immunothérapie a permis des progrès thérapeutiques. Les toxicités sont différentes des chimiothérapies. L'objectif était d'évaluer les effets indésirables sous immunothérapie et d'étudier la relation entre le nombre de toxicités et la survie des patients.

Méthodes : Cette étude rétrospective, observationnelle a recueilli les données des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ou d'un mésothéliome traités par immunothérapie entre Janvier 2017 et Juin 2018 au CHU de Caen.

Résultats : 99 patients ont été inclus dont 90 atteints d'un CBNPC et 9 atteints d'un mésothéliome. 71 patients ont reçu du nivolumab, 22 du pembrolizumab, 6 du nivolumab-ipilimumab. 82,8% ont présenté un effet indésirable. Il était de grade III/IV dans 17% des cas. Les principales toxicités sont dermatologiques (prurit, érythème) endocriniens (dysthyroïdie), rhumatologiques (arthralgie, rhumatisme inflammatoire), digestives (hépatite, colite), respiratoires (pneumopathie interstitielle). La médiane de survie sans progression est non atteinte lorsque les patients ont plus de 4 toxicités contre 2 mois en l'absence de toxicité ($p < 0,001$). Pour les patients ayant reçu au moins 6 semaines de traitement elle est non atteinte dans le groupe « plus de 4 toxicités » contre 2,5 mois dans le groupe sans toxicité ($p < 0,001$). L'observation est similaire chez ceux traités par nivolumab ou pembrolizumab.

Conclusion : Les effets indésirables sous immunothérapie sont principalement immunologiques. Les patients présentant un nombre plus élevé de toxicités semblent présenter une meilleure survie sans progression.

MOTS CLES : Cancer bronchique – Mésothéliome – Immunothérapie – Effets indésirables - Incidence

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Retrospective study of the incidence of adverse effects induced by immunotherapy and their consequences on the survival of patients with lung cancer or mesothelioma

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction : In lung cancer treatment, the development of immunotherapy has allowed therapeutic progress. Toxicities are different than chemotherapy. The objective was to evaluate adverse effects of immunotherapy and to study the relationship between the number of toxicities and patients survival.

Methods : This retrospective, observational study collected data from patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) or mesothelioma treated by immunotherapy between January 2017 and June 2018 at the University Hospital of Caen.

Results : 99 patients were included, 90 with NSCLC and 9 with mesothelioma. 71 patients received nivolumab, 22 pembrolizumab, 6 nivolumab-ipilimumab. 82.8% experienced an adverse event. It was grade III / IV in 17% of cases. The main toxicities are dermatological (pruritus, erythema) endocrine (dysthyroidism), rheumatologic (arthralgia, inflammatory rheumatism), digestive (hepatitis, colitis), respiratory (interstitial pneumonitis). The median progression-free survival is not reached for patients with more than 4 toxicities compared to 2 months in the absence of toxicity ($p < 0.001$). In patients receiving at least 6 weeks of treatment, it was not reached in the "more than 4 toxicities" group against 2.5 months in the "absence of toxicity" group ($p < 0.001$). The observation is similar in patients treated with nivolumab or pembrolizumab.

Conclusion : The adverse effects on immunotherapy are mainly immunological. Patients with the most toxicities of immunotherapy appear to have better progression-free survival.

KEY WORDS : Lung cancer – Mesothelioma – Immunotherapy – Adverse effects - Incidence