

2015-2016

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en pneumologie**

**Efficacité et tolérance du nivolumab dans le cancer bronchique chez 118 patients.**

Etude rétrospective évaluant l'efficacité, la toxicité et des déterminants de la réponse au nivolumab dans le cancer bronchique

**VERGNENÈGRE Charlotte**

Née le 03 mars 1989 à Limoges (87)

Sous la direction de M. le Docteur José HUREAUX

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry URBAN | Président

Monsieur le Docteur José HUREAUX | Directeur

Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX | Membre

Monsieur le Professeur Vincent ROHMER | Membre

Monsieur le Docteur Olivier MOLINIER | Membre

Soutenue publiquement le :  
14 septembre 2017



**UFR SANTÉ**

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) VERGNENÈGRE Charlotte  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **jj/mm/aaaa**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

---

**Directeur de l'UFR** : Pr Isabelle RICHARD

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric LAGARCE

**Directeur du département de médecine** : Pr Nicolas LEROLLE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETTON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstrucente et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie

HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Urban :**

Vous qui me faites l'honneur de présider cette thèse. Pour vos conseils et votre enseignement au cours de mon internat. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma sincère reconnaissance.

## **A Monsieur le Docteur Hureaux :**

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour m'avoir aidé dans mes différents travaux d'écriture au cours de l'internat. Merci pour votre réactivité dans ces projets mais également pour votre enseignement au quotidien dans le service.

## **A Monsieur le Professeur Gagnadoux :**

Vous qui me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Pour votre gentillesse et votre encadrement tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

## **A Monsieur le Professeur Rohmer :**

Vous qui me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance respectueuse.

## **A Monsieur le Docteur Molinier :**

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Un grand merci pour votre accompagnement durant mon internat, toujours avec disponibilité, humour et gentillesse.

# REMERCIEMENTS

**Au Professeur Saulnié**, pour son aide précieuse dans la partie statistique de ce travail.

**A l'équipe médicale de la clinique Saint Joseph à Trélazé** : Dr LEROLLE, Dr SAVARY, Dr THOMAS-MOUNDIR, Dr HEMERY, Dr BOUVIER, Dr ALLAIN : pour avoir mis à disposition leur données et pour leur aide dans ce travail.

*A tous ceux qui ont contribué à ma formation médicale :*

**A l'équipe médicale du service de pneumologie du CHU d'Angers** : Dr Priou, Dr Person, Dr Jeanfaivre, Dr De Chabot, Dr Trzepizur, Dr Badatcheff, Dr Ratiarison : Merci pour vos conseils, vos encouragements et pour m'avoir épaulé tout au long de mon internat.

**A l'équipe médicale du service de pneumologie du Centre Hospitalier du Mans** : Dr Goupil, Dr Paris, Dr Jouvenot, Dr Rivereau, Dr Piron, Dr Banciu, Dr Eugène, Dr Minaud. Un grand merci pour m'avoir tant appris, notamment en fibroscopie. Votre gentillesse et votre encadrement sont sans égal. Ce service aura toujours une place particulière pour moi.

**A toute l'équipe médicale du service de cardiologie** et notamment au Dr Rouleau et au Dr Grall : Merci de m'avoir si bien accueillie à mon arrivée à Angers. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Comment ne pas aimer les cardiologues après ce semestre avec vous !

**A l'équipe de réanimation du Centre Hospitalier du Mans** et notamment au Dr Bildéa, Dr Tirot, Dr Chudeau, Dr Landais : Merci pour cet excellent semestre, votre patience et votre disponibilité. J'ai passé de super gardes à vos côtés.

**A l'équipe médicale du service de pneumologie du CHU de Bordeaux** : Pr Raherison, Dr Demant, Dr Macey, Dr Dromer, Dr Blanchard, Dr Jungmann : Merci pour la confiance que vous m'accordez. J'espère être digne de ce fameux karaoké annuel.

Un merci particulier au Dr Veillon pour m'avoir si bien accueillie et auprès de qui j'ai énormément appris. Travailler avec toi est un réel plaisir.

**A toute l'équipe paramédicale de la 300 et 330** : Un immense merci pour votre aide, vos encouragements, votre soutien, votre patience, vos massages, vos cafés, vos blagues, vos menthes à l'eau et toutes ces petites attentions qui ont éclairé mes longues journées. Difficile de retrouver pareilles équipes ! Vous allez beaucoup beaucoup me manquer.

**Aux secrétaires du service** et notamment à Emmanuelle et Dominique. Merci du fond du cœur pour votre aide. Cette thèse n'aurait peut être jamais vu le jour sans vous. Vous m'avez aidé du recueil des données jusqu'à la date de la soutenance. Vous êtes irremplaçables !

# REMERCIEMENTS

A tous mes amis :

**A mes co-internes pneumologues:** Anne-Hélène, Frantz, Gregooze, Soso, Maelle, Anna, et tous les autres. Sans vous, ces journées auraient été interminables. Merci pour tout et surtout d'avoir joué les objets contraphobiques quand il le fallait! Je n'oublierai pas nos débrief du midi, ce fameux bip, nos galères en sous nombre, et nos super soirées !

**A tous ceux avec qui j'ai travaillé :** Roro, Kaka, Viovio, Amélie, Paupaul, Laetitia, Guillaume, Sylvère : avec qui j'ai bien rigolé. Merci !

**A mes compatriotes d'internat :**

*Sam*, pour être toujours ce petit diable sur mon épaule.

*Benito*, pour parler (presque) autant que moi.

*Alexis*, pour les « on va juste boire un verre au Lodge et on rentre ».

*Elise*, pour sa tchatche et sa motivation permanente à faire la fête !

*Maria*, best binôme ever, pour notre super semestre en réa, et surtout pour notre bouquin !

*Quentin*, pour tes soirées no limit à la coloc. No pain, no gain.

*Ugo*, pour avoir pris soin de mon appart pendant 6 mois !

A tous ceux que j'oublie : Ambroise, Cha, Jerem, Ptit Max et bien d'autres...: merci pour ces 4 années d'internat à vos côtés !

**A mes amis de toujours :**

*Gersande* : Pour nos appels à 4h du mat, les camions, les chupitos, l'accent belge....Merci d'être toujours là et de me faire toujours autant rigoler ! A nos futures soirées dans le Sud Ouest !

*Alicia* : Soutien infaillible : Merci d'avoir été à mes côtés, de la première année de maternelle jusqu'à maintenant !!

*Claire* : Pour nos débriefs téléphoniques et à toutes nos soirées parisiennes !

*Pauline* : Pour m'avoir toujours soutenue malgré la distance qui nous séparent !

*Marie H* : Pour ces nombreux thés lors de mes retours en terre limousine !

A tous les autres : Marie M, Caro, Hélène, Déborah, Souch... que je suis toujours heureuse de retrouver !

# REMERCIEMENTS

*Je dédie ma thèse :*

**A ma mère :** Pour sa détermination et son courage, que j'admire profondément.

**A mon père :** Dont j'ai hérité les gênes de la pneumologie et dont je suis très fière.

**A Guillaume et Amélie :** Qui m'ont supporté pendant ces 10 longues années d'études. Mon Koh-lanta à moi est terminé !

**A ma mamie Arlette :** Pour son amour infini qui m'a porté jusqu'ici.

**A Max :** Pour sa patience et son soutien à toute épreuve dans ce travail. Et puis surtout : Pour tout.

**A Maxou et Julie :** Que je suis ravie d'avoir dans la famille.

**A mes grands-parents et ma tante :** Qui m'ont encouragé durant toutes mes études.

**A Audrey et Youna :** Les rayons de soleil de mon internat. Inséparables du premier jour de l'internat jusqu'à cette soutenance, vous avez toujours été à mes côtés, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci du fond du cœur pour ces innombrables fous rires et tout ce qu'on a partagé.

## Liste des abréviations

OMS	Organisation mondiale de la santé
TNM	Tumor Nodes Metastasis
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
HER2	Human Epidermal Growth factor Receptor 2
NCI CTC	National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
IrRC	Immune-related response criteria
iRECIST	Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TKI	Tyrosine Kinase inhibitor
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique

# **Plan**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **RESUME**

## **INTRODUCTION**

## **MÉTHODES**

## **RÉSULTATS**

- 1. -Caractéristiques de la population**
- 2. Survie**
- 3. Recherche de facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie**
- 4. Réponse tumorale**
- 5. Analyse du sous-groupe de patients contrôlés à la censure des données**
- 6. Tolérance**

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

**TITRE :**

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU NIVOLUMAB DANS LE CANCER  
BRONCHIQUE CHEZ 118 PATIENTS.

**Sous-titre :**

Etude rétrospective évaluant l'efficacité, la toxicité et des déterminants de la réponse au nivolumab dans le cancer bronchique

**Liste des auteurs :** charlotte VERGNENEGRE<sup>1</sup>, thierry URBAN<sup>1, 2</sup>, thierry JEANFAIVRE<sup>1</sup>  
françois GOUPIL<sup>3</sup>, olivier MOLINIER<sup>3</sup>, josé HUREAUX<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pôle Hippocrate, Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 49000 Angers, France

<sup>2</sup> MINT, UNIV Angers, INSERM 1066, CNRS 6021, Université Bretagne Loire, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 49000 Angers, France.

<sup>3</sup> Service de pneumologie, Centre Hospitalier du Mans, 72000, Le Mans, France.

## Résumé :

L'immunothérapie a démontré son efficacité en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Nous avons analysé rétrospectivement la survie, la réponse thérapeutique, la tolérance et rechercher des facteurs pronostics chez 118 patients consécutifs porteurs d'un CBNPC ayant débuté un traitement par nivolumab en ATU au sein de trois centres hospitaliers des Pays de la Loire.

Dans notre série, la survie globale était semblable pour les épidermoïdes et les non épidermoïdes (10,0 vs 9,6 mois,  $p= 0,90$ ). La survie sans progression était aussi identique dans les deux groupes (2,3 vs 2,3 mois,  $p=0,82$ ). Le taux de réponse était de 19,5% avec un délai de réponse de 2,2 mois. Un taux de lymphocytes  $\geq 1000/\text{mm}^3$  était le seul facteur pronostic favorable identifié. La durée de réponse médiane n'était pas atteinte après 11 mois de traitement. Le taux de toxicité était inférieur à celui rapporté dans les études de phase III. Le pourcentage de progresseurs rapides était de 28,8 %.

Notre étude de la vraie vie retrouve des résultats comparables à la littérature en terme de survie, de réponse, mais retrouve moins de toxicités. Un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie est identifié.

## INTRODUCTION

Le cancer bronchique est un cancer de mauvais pronostic. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est de 13% chez l'homme et 17% chez la femme, selon l'Institut National du cancer [1]. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 85% des cancers bronchiques. Le diagnostic est souvent tardif, puisque 40 à 55% des cancers bronchiques sont diagnostiqués au stade métastatique [2].

Le système immunitaire a pour principale fonction d'assurer la défense contre les agents pathogènes « non-soi ». Le rôle du système immunitaire dans le développement et la progression des cancers solides est mieux compris depuis quelques années [3]. Une tumeur humaine libère des antigènes « tumoraux » qui déclenchent les défenses immunitaires. Il est maintenant connu que les tumeurs humaines peuvent inhiber la réaction immunitaire de diverses manières, notamment en modulant les voies de signalisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires tel que les récepteurs Programmed Death-1 (PD-1) lymphocytaires [4]. L'activation de cette voie de signalisation par les cellules tumorales induit une inhibition lymphocytaire et réduit la réaction immunologique de défense de l'organisme.

Le nivolumab, anticorps ciblant le récepteur PD-1, est le premier médicament à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France après une autorisation temporaire de mise sur le marché, en deuxième ligne de traitement du CBNPC métastatique de type épidermoïde en février 2016 et dans le CBNPC non épidermoïde en janvier 2017.

Notre étude a pour buts de décrire la survie, la réponse tumorale et les toxicités observées chez des patients porteurs d'un CBNPC traités par nivolumab dans trois hôpitaux des Pays de la Loire entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> avril 2016 et de rechercher des facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie.

## MÉTHODES

### *Patients*

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique sur tous les patients porteurs d'un CBNPC ayant débuté un traitement par nivolumab entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 1<sup>er</sup> avril 2016, afin d'avoir un recul évolutif d'au moins un an, dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) au sein des établissements suivants : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, Centres Hospitaliers du Mans et de Saumur. Il n'existe aucun critère d'exclusion. Cette étude a été autorisée par la sous-commission Ethique du CHU d'Angers le 8 juin 2016 (n° 2016/67).

### *Recueil des données*

Le recueil de données a été effectué de façon anonyme. La date de censure des données a été fixée au 1<sup>er</sup> avril 2017. Les informations suivantes ont été collectées : date de naissance (mois/années), genre, statut tabagique en paquets années, antécédents, score d'activité OMS au diagnostic, traitements, stade TNM au diagnostic (7<sup>ème</sup> version), type histologique, siège et date de la biopsie, type de métastases et nombre de sites métastatiques, statut mutationnel EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PI3K, ALK, c-MET, ROS-1, nombre de lignes de traitement et de cures reçues, date de l'arrêt et site de progression. Concernant le traitement par nivolumab, les paramètres suivants ont été enregistrés : date de début, données cliniques et biologiques à la première cure (C1) avec le score d'activité OMS, perte de poids avant C1, stade TNM et nombre et localisation des sites métastatiques, le nombre de lymphocytes circulants et la créatininémie à C1, le nombre de cycle de nivolumab, la date d'arrêt et la cause de l'arrêt et les effets indésirables rapportés au nivolumab gradés selon le National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4. L'évaluation de la réponse était à la fois clinique et radiologique avec un scanner et une

consultation tous les cinq cycles. Nous avons déterminé la meilleure réponse tumorale selon les critères RECIST 1.1 son délai de survenue après la mise en route du nivolumab et sa durée. Nous avons enfin notifié la décision de mettre en route ou non une nouvelle ligne de traitement après le nivolumab.

Nous avons évalué la survie globale définie comme la durée entre la date de la première perfusion de nivolumab et le décès ou la date des dernières nouvelles à la censure. Nous avons également étudié la survie sans progression définie comme la durée entre la première cure d'immunothérapie et la progression radiologique ou clinique. Nous avons défini comme pseudo-progression, les patients présentant une progression au premier scanner et une réponse sur le second scanner ou une maladie stable sur le deuxième et le troisième scanner. Nous avons défini comme « progresseurs précoces» les patients présentant soit une dégradation cliniquement significative de leur état général, soit une progression radiologique selon RECIST1.1, avant ou lors de la première évaluation scannographique. Les covariables suivantes ont été catégorisées sur la base de valeurs cliniquement significatives pour rechercher des facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie globale sous immunothérapie : genre (homme vs. femme), âge (<65 ans vs.  $\geq$  65 ans), tabac (non fumeur vs. ancien fumeur ou fumeur actif), présence d'une mutation oncogénique (EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, c-MET, présence vs. absence), nombre de lymphocytes circulants ( $< 500/\text{mm}^3$  vs.  $\geq 500/\text{mm}^3$  ;  $<1000/\text{mm}^3$  vs.  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ;  $<1500/\text{mm}^3$  vs.  $\geq 1500/\text{mm}^3$ ), nombre de lignes de traitement avant le nivolumab (1 vs.  $\geq 2$ ).

### *Statistiques*

Pour l'analyse statistique, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages correspondants. Les durées de survies seront exprimées en médiane avec l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Pour chacun des covariables sus-citées, une analyse univariée et

multivariée a été réalisée. Les analyses de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier avec le test du Long-rank. Le seuil de significativité  $p$  est fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 19.

## RÉSULTATS

### 1. Caractéristiques de la population

Cent dix-huit patients ont été inclus. L'âge moyen était de  $63 \text{ ans} \pm 9,5$ . Soixante-huit pourcents des patients étaient des hommes et le score d'activité OMS était toujours égal ou inférieur à 1. Les types histologiques étaient adénocarcinome dans 62% des cas, épidermoïde dans 28%, neuroendocrine à grande cellules dans 5%, indifférenciés dans 4% et adénocarcinome lépidique dans 1%. Il existait une prédominance de fumeurs (84%) anciens ou actifs. Plus de la moitié des patients (53%) n'ont reçu qu'une ligne de chimiothérapie avant l'administration de l'immunothérapie. Sur les sept patients mutés EGF-R, deux n'ont pas reçu de TKI anti-EGF-R avant l'immunothérapie car leurs mutations (G863D et L792P) sont considérées comme non activatrices. L'ensemble des caractéristiques de la population est décrit dans le *Tableau I*.

**Tableau I. Caractéristiques des patients (n=118)**

Pourcentage (n)		
<b>Genre</b>	Hommes	67,8 % (80)
	Femmes	32,2 % (38)
<b>Âge</b>	Moyenne ± écart type	63,3 ± 9,5
	< 65 ans	54,2% (64)
	65-74 ans	32,2 % (38)
	≥ 75 ans	13,6% (16)
<b>Statut tabagique</b>	Non fumeur	15,3 % (18)
	Ancien fumeur	32,2 % (38)
	Fumeur actif	52,5 % (62)
<b>Paquets années</b>	Moyenne ± écart type	38,9 ± 23,0
<b>Types histologiques</b>	Adénocarcinome	61,9 % (73)
	Epidermoïde	28,0 % (33)
	Indifférencié	4,2 % (5)
	Neuro endocrine grandes cellules	5,1 % (6)
	Adénocarcinome lépidique	0,8 % (1)
<b>Stade au C1 nivolumab</b>	III	7,6 % (9)
	IV	92,4 % (109)
<b>Statut moléculaire</b>	EGFR	7,6 % (9)
	KRAS	20,3 % (24)

HER2	0,8 % (1)
BRAF	0,8 % (1)
PI3K	0 % (0)
ALK	0 % (0)
ROS-1	0 % (0)
c-MET	4,2 % (5)
<hr/>	
<b>Nombre de sites métastatiques</b>	
1	28 % (33)
2	35,6 % (42)
3	19,5 % (23)
4	8,5 % (10)
≥5	1,7 % (2)
<hr/>	
<b>Nombre de lignes reçues antérieurement</b>	
1	52,5 % (62)
2	29,7 % (35)
3	10,2 % (12)
4	6,8 % (8)
≥5	0,8 % (1)
<hr/>	
<b>Traitements antérieurs</b>	
Chirurgie	16,1 % (19)
Radiothérapie	44,9 % (53)
Chimiothérapie	100 % (118)

## 2. Survie

La médiane de survie globale pour l'ensemble de la population est de 9,6 mois (IC 95%), 6,8 à 12,3). La survie sans progression est de 2,3 mois (IC 95%, 2,1 à 2,6). Les survies globale et sans progression selon le type histologique sont présentées *Tableau II*.

**Tableau II. Analyse des survies**

	CBNPC épidermoïdes (n=33)	CBNPC non épidermoïdes (n=85)	p
Survie globale (mois)	10,0 IC 95%, 5,5-14,5	9,6 IC 95%, 4,7-14,5	P = 0,897
Survie sans progression (mois)	2,3 IC 95%, 0,0-6,0	2,3 IC 95%, 2,0-2,6	P=0,815

## 3. Recherche de facteurs cliniques ou biologiques associés à une meilleure survie

En analyse univariée, il n'y a pas de différence de survie globale selon l'exposition tabagique, le genre, l'âge, la présence d'une mutation oncogénique, le nombre de lignes de traitement reçus avant le nivolumab (*Tableau III*). Seul un nombre de lymphocytes circulants inférieur à 500 ou à 1000/mm<sup>3</sup> lors de la première cure d'immunothérapie semble être un facteur significativement associé à une moins bonne survie globale (p= 0,041 et <0,01, respectivement). L'analyse multivariée avec ces 2 covariables montre que seul le nombre de

lymphocytes circulants inférieur à 1000 éléments est un facteur de mauvais pronostic ( $p=0,016$ ).

**Tableau III. Analyse univariée : survie sous nivolumab en fonction de covariables**

Covariables	Nombre de patients	Médiane de survie (mois)	p
<i>Age</i>			
< 65 ans	69	8,80	
≥ 65ans	49	13,10	0,65
<i>Sexe</i>			
homme	80	13,10	
femme	38	7,70	0,29
<i>Tabac</i>			
Pas d'exposition	18	7,70	
Ex-fumeur/actif	100	11,27	0,54
<i>Mutation</i>			
Absence	41	11,27	
Présence	35	8,00	0,12
<i>Nombre de lymphocytes (/mm<sup>3</sup>)</i>			
< 500	5	0,80	
≥ 500	113	11,27	0,007
< 1000	33	5,23	

$\geq 1000$	85	13,10	0,007
$< 1500$	63	8,80	
$\geq 1500$	55	11,47	0,15
<i>Nombre de lignes</i>			
1	62	.	
$\geq 1$	56	8,73	0,53

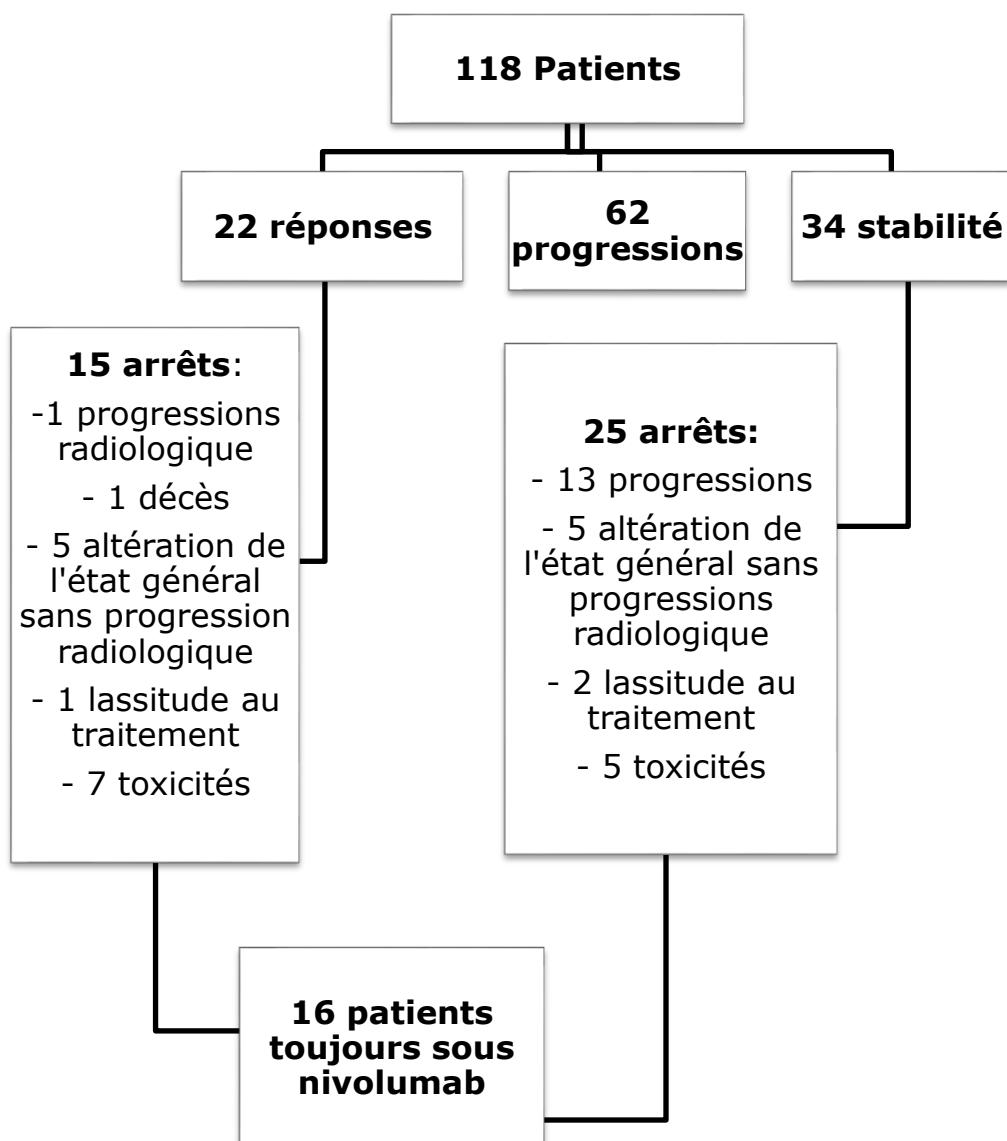
## 4. Réponse tumorale

Le taux de réponse objective est de 19,5% (*Tableau IV*).

**Tableau IV. Analyse de la meilleure réponse au nivolumab**

Variables	Patients (n=118)	
Meilleure réponse, effectif (%)		
Réponse complète	1 (1%)	
Réponse partielle	21 (18%)	
Stabilité	34 (29%)	
Progression	62 (52%)	
Délai d'apparition de la réponse (mois)		
Médiane	2.2	
IC 95 %	2.1-2.2	
Durée de la réponse (mois)		
Non atteinte	Non atteinte	

Parmi les répondeurs, on retrouve 7 CBNPC épidermoïdes et 15 non épidermoïdes. Le délai médian d'apparition de la réponse est de 2,2 mois (IC 95%, 2,1 à 2,3). La durée médiane de réponse n'est pas atteinte. Parmi les 22 patients répondeurs, 7 sont toujours sous immunothérapie à la censure des données (fig.1).



Pour les 15 patients répondeurs qui ont arrêtés le traitement, 5 ont dû arrêter devant une altération de l'état général et un score OMS ne permettant plus la poursuite du nivolumab (sans progression radiologique), après respectivement 2, 3, 6, 7 et 11 injections de nivolumab, soit une médiane de 6 cures. Sept patients ont stoppé le traitement du fait d'une toxicité jugée inacceptable. Un patient a progressé après 15 cures d'immunothérapie et une patiente est décédée brutalement après 8 injections. Un patient a stoppé le traitement du fait d'une asthénie psychique importante.

Trente-quatre patients ont montré une stabilité de la taille de leurs lésions (*fig.1*), 22 porteurs d'un CBNPC non épidermoïde et 12 d'un CBNPC épidermoïde. Parmi ces patients stables, 9 sont sous encore sous nivolumab à la censure des données alors que 25 patients ont arrêtés le traitement. L'arrêt du traitement est dû à une progression pour 13 patients (après un délai médian de 7,2 mois avant la progression) et à une toxicité de l'immunothérapie pour 5 patients. Cinq autres malades n'ont pût continuer le traitement en raison d'une altération de l'état général et 2 ont arrêtés suite à une importante asthénie psychique.

Le taux de progression est de 52,5% (*Tableau V*) avec une nette prédominance pour le type histologique non épidermoïde (48 contre 14 épidermoïdes). Le délai médian de progression était de 2,2 mois.

**Tableau V. Analyse des progressions sous nivolumab**

Variables	Patients (n=118)	
Progression		
	Nombre de patients	62
	% de patients	52,5

Délai d'apparition de la progression		
(mois)		
	Médiane	2.2
	IC 95 %	2.1-2.2
Apparition d'un nouveau site métastatique	Nombre de patients	24

Sur les 62 patients qui ont progressé sous nivolumab, 34 présentaient une progression très rapide, avant ou lors du premier scanner d'évaluation à 2 mois. Parmi ces patients, 18 présentaient une nouvelle localisation métastatique avec une prédominance pour la progression pulmonaire (8 progressions au niveau du poumon, 3 au niveau osseux, 3 au niveau cérébral, 1 au niveau hépatique, 1 au niveau ganglionnaire cervicale et sus claviculaire, 2 non précisé). Trois patients progressaient uniquement au niveau de leurs sites métastatiques, 9 progressaient de façon nette et isolée au niveau du site primitif. L'âge médian de ces patients « hyper-progresseurs » était de 62 ans, avec une prédominance masculine (23 hommes pour 11 femmes). Parmi ces patients, 8 étaient porteurs de la mutations KRAS, 1 patient était porteur de la mutation EGFR et 1 patient porteur de la mutation BRAF. Il existait une prédominance de cancer non épidermoïdes (23 contre 11 épidermoïdes). La durée médiane de traitement était de 1,9 mois soit environ 4 perfusions de nivolumab. Seuls 19 patients ont reçu un autre traitement anticancéreux.

Nous avons recensé 4 pseudo-progressions. Lors de la censure des données, 2 de ces patients ont finalement progressé après respectivement 15 et 16 cures (soit 7,5 mois en médiane). Les 2 autres patients présentaient une stabilité secondaire de leurs lésions mais le

nivolumab a finalement été arrêté après respectivement 12 et 15 perfusions en lien avec une toxicité importante (douleurs abdominales) et une grande asthénie psychique.

## 5. Analyse du sous-groupe des patients contrôlés à la censure des données

Il s'agit des 16 patients stables ou en réponse sous immunothérapie à la censure des données (13,6%). La durée médiane de traitement de ces patients est 11,4 mois.

## 6. Tolérance

Vingt-trois effets secondaires ont été recensés par les cliniciens (*Tableau VI*). Aucun décès toxique n'a été observé. Dans 11 cas, les toxicités ont conduit à l'arrêt du traitement. Il s'agissait essentiellement d'effets indésirables spécifiquement lié à l'immunité et imposant un traitement par corticothérapie. Nous avons recensé un lupus érythémateux disséminé, une sarcoïdose, deux pneumopathies interstitielles diffuses, une dilatation des bronches, une insuffisance rénale immuno-allergique, un psoriasis étendu et deux colites. Une seule des 2 colites a été authentifiée par une recto-coloscopie. La patiente ayant présenté un rejet de greffe de cornée non stoppé par un traitement anti-inflammatoire conduisant à une perte du greffon, a finalement repris le nivolumab, au détriment du pronostic fonctionnel de son œil [5]. Une patiente présentant des douleurs abdominales diffuses sans étiologie retrouvée et potentiellement imputable au traitement a stoppé son immunothérapie après 10 injections, faute de traitement antalgique efficace. Un patient présentant un tableau d'hypophysite auto-immune, confirmée par les dosages des lignées

hypophysaires et l'IRM hypothalamo-hypophysaire a poursuivi l'immunothérapie en association avec un traitement adapté.

**Tableau VI. Grade et délai d'apparition des toxicités**

Système	Effet secondaire	Grade NTC-CI	Délai d'apparition
Cutané	1 rash	Grade 1	C2 et C4
	2 psoriasis	NA	C2 et C10
	1 prurit	Grade 1	C3
Digestif	1 cas de douleurs abdominale	Grade 3	C10
	1 cas de nausées et vomissements	Grade 1	C2
	3 cas de colites	Grade 3	C6,C7,C17
Endocrinien	1 hypophysite auto-immun	NA	C10
	1 hyperthyroïdie	Grade 2	C3
	2 hypothyroïdie	Grade 1 et 2	C2 et C5
Immunologique	1 lupus érythémateux disséminé	NA	C16
	1 sarcoïdose	NA	C17
Respiratoire	2 pneumopathies interstitielles diffuses	NA	C8 et C10
	1 dilatation des bronches	NA	C22
Néphrologique	1 néphropathie immuno-allergique	NA	C7
Ophtalmologique	1 sécheresse oculaire	Grade 1	C4
	1 rejet de greffe de cornée	NA	C9
Cardiologique	1 infarctus du myocarde	NA	C3
ORL	1 otite moyenne externe maligne à Pseudomonas	NA	C2

*NA : non applicable*

## DISCUSSION

Ces dernières années, peu de molécules ont apporté une réelle amélioration de la survie globale des patients porteurs d'un CBNPC, en dehors des thérapies ciblées. La démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du cancer bronchique est une avancée importante pour la prise en charge de ces tumeurs.

Lorsque nous comparons nos résultats à ceux des deux grands essais de phase III [6,7] publiés dans le *New England Journal Of Medicine* en 2015 qui démontraient la supériorité du nivolumab au docétaxel en deuxième ligne de traitement des CBNPC, nous retrouvons des résultats assez comparables en terme de taux de réponse (19,5%) bien que les survies globales et sans progression soient plus faibles. De même, la réponse au traitement est hétérogène avec un fort pourcentage de progresseurs rapides sous immunothérapie (28,8%).

La première étude de phase III [6] comparant le Nivolumab au docétaxel en deuxième ligne de traitement de CBNPC de type épidermoïde a démontré une supériorité du nivolumab par rapport à la chimiothérapie standard avec une survie globale médiane de 9,2 mois dans le groupe nivolumab. Dans notre étude la survie globale des épidermoïdes est légèrement supérieure à 10,3 mois. A l'inverse la survie sans progression est plus importante dans cet essai de phase III (3,5 mois) que dans notre observation (2,3 mois). Concernant les carcinomes non épidermoïdes, lorsque nous comparons nos résultats à l'essai de phase III, ChekMate 057 [7], nous retrouvons une survie globale plus faible dans notre étude (9,6 mois) que dans l'essai ChekMate 057 (12,2 mois). En revanche, la survie sans progression est similaire (2,3 mois contre 2,3 mois) (*Tableau II*). Plusieurs études [8,9] ont montré qu'un score PS  $\geq 2$  était significativement associés à une survie plus faible, tandis que l'âge ou le nombre de traitement antérieurs reçu n'influaient pas la survie. Dans notre étude, les taux de réponse sont donc comparables à ceux observés dans les études de phase III.

Notre étude en vraie vie confirme aussi les données de ces essais concernant le délai d'apparition de la réponse avec une première réponse majoritairement objectivée dès la première évaluation scannographique. Il existe finalement peu de patients répondeurs, mais la réponse semble se maintenir longtemps avec une durée de réponse très longue dans notre observation (durée médiane de réponse non atteinte). Dans la littérature, l'immunothérapie permet d'obtenir une durée de réponse bien supérieure à celle obtenue grâce à la chimiothérapie standard (17,1 contre 5,6 mois en moyenne dans l'essai CheckMate 057). De récentes études [10] ont montré que le bénéfice de l'immunothérapie pouvait se maintenir chez certains patients répondeurs même après l'arrêt du traitement avec plus de la moitié des patients qui présentaient un maintien de la réponse 9 mois après l'arrêt du nivolumab. On retrouve aussi cette catégorie de patients appelés « longs répondeurs » avec une autre immunothérapie anti PD1, le pembrolizumab [11].

Des travaux similaires au nôtre, portant sur des patients de la vraie vie, traités dans le cadre de programmes d'accès au nivolumab en attendant l'AMM, ont récemment publiés leurs résultats. Dans une cohorte observationnelle espagnole [12] de 188 patients traités par nivolumab avec un suivi médian de 18 mois, la survie sans progression est légèrement supérieure à la nôtre (2.9 mois) tout comme la survie globale, plus importante à 12.8 mois. Les taux de réponse à l'immunothérapie sont similaires à notre observation avec un taux de réponse complète de 1.3 %, 22.8 % de réponse partielle et 29.7 % de stabilité. Le taux de progression est plus faible, estimé à 40.8 %. Une cohorte italienne [13] évaluant 232 patients présentent des résultats similaires avec un taux de réponse complète de 0.4 %, de réponse partielle de 13.8 % et de stabilité de 21.6 %. Une autre étude multicentrique rétrospective française [14] portant sur 297 patients traités par nivolumab, a retrouvé un taux de réponse de 16%. Les résultats des essais de phase III concernant l'efficacité du nivolumab semblent donc se confirmer dans la vraie vie.

Les essais CheckMate 017 et 057 ont démontré une meilleure tolérance du nivolumab par rapport au docétaxel avec respectivement 2% et 10% de toxicité de grade III ou IV selon NCI-CTC version 4 sous immunothérapie contre 55% et 54% de grade III ou IV. Il existe cependant des effets secondaires spécifiquement liés à l'immunité, potentiellement dangereux. Dans notre étude, l'analyse rétrospective des données n'a retrouvé une toxicité tous grades confondus que chez 18% des patients contre 58 et 69% rapportés dans les deux essais cliniques. La toxicité du nivolumab est sous-estimée dans notre étude du fait de son caractère rétrospectif, ne retenant que les effets secondaires cliniquement significatifs alors que les effets secondaires de grade 1, voire 2, n'ont sans doute pas tous été répertoriés. Cependant, notre étude souligne la diversité des toxicités spécifiquement liée à l'immunité pouvant toucher plusieurs organes comme le poumon (pneumopathie interstitielle), le rein (néphropathie immuno-allergique), le colon (colite) et même un sanctuaire immunitaire comme la cornée (rejet de greffe de cornée). Le traitement peut être à l'origine ou révéler de véritable pathologie auto-immune comme cela a été le cas pour deux de nos patients (lupus érythémateux dissémine et sarcoïdose). Une étude récente [15] suggère une moindre toxicité concernant les effets indésirables spécifiquement liés à l'immunité, avec les anti-PD-L1 (11 % d'effets de tous grades) par rapport aux anti-PD1 (16%, p=0,04). Cela est constaté notamment pour les pneumopathies (p = 0,01) [15]. Les effets secondaires sont survenus tout au long du traitement comme c'est le cas dans la littérature avec des délais d'apparition d'effets indésirables très variables d'une étude à une autre.

Comme en témoigne notre taux de réponse de 19,5%, l'immunothérapie n'agit pas de la même façon chez tous les patients et il est aujourd'hui impossible d'identifier les patients pour lesquelles les thérapies immunomodulatrices seront efficaces. Dans notre étude, la recherche du niveau d'expression de PD-L1 n'a pas été réalisé en routine, l'ATU du nivolumab puis l'AMM n'étant pas conditionnée à cette recherche. Nos analyses univariées et

multivariées n'ont retrouvé comme seul facteur prédictif de bonne réponse au traitement le taux de lymphocytes  $\geq 1000/\text{mm}^3$ . Une récente étude [16] de 2017 a rapporté qu'un ratio de polynucléaires neutrophiles / lymphocytes  $\geq 5$  était significativement associé à une moins bonne survie globale et sans progression chez les patients traités par nivolumab. L'explication possible pourrait être qu'un taux élevé de lymphocytes permettrait d'induire une réponse immunitaire plus importante et donc une meilleure réponse tumorale. Une récente étude [17] met en avant l'importance du taux de leucocytes en pré-traitement, comme facteur prédictif de réponse au traitement. Les marqueurs hématologiques tels que le taux de neutrophiles et de monocytes [18] semblent être une piste intéressante dans la prédiction de la réponse à l'immunothérapie. D'autres facteurs prédictifs d'une réponse ont été recherchés dans la littérature [19]. L'essai CheckMate 057 [7] suggère une meilleure réponse chez les patients fumeurs actifs ou anciens, sans que le résultat soit statistiquement significatif. Cela s'expliquerait par le fait que les carcinogènes du tabac facilite l'échappement de la tumeur face au système immunitaire [19]. En effet les carcinogènes diminueraient la reconnaissance immunitaire en favorisant la perte des protéines de classe I du CMH et en limitant la production des protéines anti-apoptotiques. En restaurant l'immunité anti-tumorale des patients fumeurs, la tumeur serait ainsi mieux contrôlée. La charge mutationnelle très importante des cancers bronchique des patients fumeurs semble jouer un rôle dans le succès de l'immunothérapie. L'étude « Exomic and immunogenic » [20] évoquait déjà en 2014, le rôle des mutations somatiques dans la réponse à l'immunothérapie. Les mutations multiples sous l'effet des carcinogènes du tabac entraîneraient la création de néo-antigènes qui amélioreraient la présentation des antigènes par le CMH et donc amélioreraient la présentation des antigènes tumoraux aux cellules T. Il en est probablement de même pour le mélanome sous l'effet des rayonnements. Dans notre observation nous ne retrouvons pas de différence

de survie selon l'exposition tabagique ou la présence d'une mutation, du fait d'un trop faible effectif.

Notre étude met également en lumière l'existence d'une proportion non négligeable de patients dont la maladie semble progresser très rapidement sous immunothérapie, lors de la première évaluation. Une analyse post-hoc [21] de l'étude CheckMate 057 a mis en évidence un nombre important (59 patients) de décès précoces (< 3 mois) chez les patients traités par immunothérapie. Tous ces décès étaient liés à une progression rapide de la maladie. Des études sont en cours afin d'identifier plus précisément ce groupe de patients « progresseurs précoces ». [22]. Une étude rétrospective multicentrique récemment publiée [13] portant sur 297 patients non sélectionnés objective 15% de patients hyper progresseurs et met en évidence 2 facteurs significativement associés à une progression rapide : un taux d'albumine bas et un score PS > 1. Parmi nos patients progresseurs rapides, 8 sont porteurs de la mutation KRAS. Une étude récente [23] confirme notre résultat en objectivant une médiane de survie globale plus courte chez des patients mutés KRAS 12C et 12V.

Notre étude comporte plusieurs limites : il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective ce qui la validité de nos résultats. Certaines données, notamment les toxicités de grade 1 et 2 sont manquantes, ce qui sous-estime le nombre d'effets secondaires recensés et surestime la tolérance du traitement. Nous avons évalué la réponse au traitement avec l'aide des critères RECIST [24] comme c'est le cas dans les essais de phase III. Des critères IrRC (Immune-related response criteria) [25] puis iRECIST [26] ont été développés pour évaluer les immunothérapies en prenant en compte le risque de pseudoprogression scannographique initiale [27]. Il se peut qu'en évaluant nos réponses selon les critères RECIST, nous ayons sur-estimé les progressions.

Notre étude possède plusieurs forces : il s'agit d'une étude multicentrique dans trois centres hospitaliers des pays de la Loire. Nous avons inclus tous les patients consécutifs présentant

un cancer bronchique non à petites cellules et traités par nivolumab sans critère d'exclusion particulier, en respectant les critères de l'ATU, ce qui permet donc d'avoir des résultats reflétant une population bien moins sélectionnée que celle des études de mise sur le marché. Nous obtenons donc des résultats sur la réalité de l'efficacité du nivolumab dans la pratique quotidienne.

## **CONCLUSION**

Notre étude confirme l'efficacité du nivolumab en traitement du CBNPC chez des patients non sélectionnés avec une réponse observée chez environ un patient sur cinq. L'immunothérapie est un traitement bien toléré, bien qu'il existe une nouvelle classe d'événements indésirables touchant à l'immunité.

Enfin, au vu du fort pourcentage de patients progresseurs rapides dans notre étude, l'un des enjeux majeurs reste la définition plus précise des patients qui bénéficien au mieux des traitements immunomodulateurs avec l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement et des facteurs prédictifs d'une progression précoce, renforçant aussi l'intérêt de l'évaluation de la réponse par des critères i-RECIST prenant en compte la dimension clinique.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Les cancers en France, Les données, INCa, janvier 2014.
- [2] HAS : juillet 2013 : Les Parcours de Soins / Juillet 2013 / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades- INCa/Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades
- [3] Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2015 ;10:974-84.
- [4] Brahmer JR, Hammers H, Lipson JE. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol* 2015 ;11:1307-26.
- [5] Le Fournis S, Gohier P, Urban T, Jeanfaivre T, Hureaux J. Corneal graft rejection in a patient treated with nivolumab for primary lung cancer. *Lung Cancer* 102-2016 ; 28-29
- [6] Brahmer J, Karen L. Reckamp, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373:123-35.
- [7] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-Cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ;373:1627-39.
- [8] Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Baum JM. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017 ; 106 : 1-7
- [9] WCLC 2016. D'après Spigel D et al. Abstract. P3.02c-026, actualisé
- [10] Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody,

BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33:2004-12.

[11] WCLC 2016. Herbst R, Garon EB, Kim D, Cho BC et al. Durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. WCLC Vienne 2016. Abstract OA03.07.

[12] ASCO 2017. Areses MC, Campelo R, and al. The real-world experience with nivolumab in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer : a Galician Lung Cancer Group clinical practice. ASCO 2017. Abstract e20564.

[13] ASCO 2017. Crino L, Bidoli P, Delmonte A. Italian cohort of nivolumab Expanded Access Programme (EAP): Preliminary data from a real-world population. ASCO 2017. Abstract 3067.

[14] ASCO 2017. Corny J, Costantini A, Fallet V. Real-life use of nivolumab in non small cell lung cancer: a multicentric cohorte to determine its clinical efficacy and predictive factor of early progression. ASCO 2017. Abstract e20543.

[15] Pillai R.et al. Evaluation of toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small lung cancer. WCLC Vienne 2016. Abstract OA03.06

[16] Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Baum JM. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017 ; 106 : 1-7

[17] ELCC 2017. Circulating immune-profile as predictor of outcome in NSCLC patients treated with Nivolumab. Abstract 30PD.

[18] ASCO 2017.Patil P, Khunger M, Rakshit S and al. Pre-treatment hematological markers as a predictive biomarker for survival in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab. ASCO 2017. Abstract 11547.

[19] Shukuya T, Carbone DP. Predictive markers for the efficacy of anti-PD-1/PD-L1

antibodies in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016 ;11:976-88.

[20] Champiat S, Ferte C. Exomics and immunogenetics Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *OncoImmunology* 3. Landes Bioscience , January 2014; e27817.

[21] Peters S, Capuzzo F, Horn L, Paz-Ares L et al. Analysis of early survival in patients with Advanced Non-Squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057 . WCLC Vienne 2016. Abstract OA03.05.

[22] Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017 Apr 15;23(8):1920-1928.

[23] ASCO 2017. Sharma N, Stroud C, Walker P. Efficacy of PD-1 inhibitors in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with KRAS or EGFR T790M mutations. ASCO 2017. Abstract e20513.

[24] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: revised RECIST Guideline (Version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 ; 45:228-47.

[25] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15:7412-7420.

[26] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):e143-e152.

[27] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015 ; 33:3541-3.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux.....12

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Caractéristiques des patients .....	7
Tableau II : Analyse des survies .....	9
Tableau III : Analyse univariée : survie sous nivolumab en fonction de covariables .....	10
Tableau IV : Analyse de la meilleure réponse au nivolumab .....	11
Tableau V : Analyse des progressions sous nivolumab .....	13
Tableau VI : Grade et délai d'apparition des toxicités.....	16

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>VII</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>4</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>6</b>
1. <b>Caractéristiques de la population .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. <b>Survie .....</b>	<b>9</b>
3. <b>Recherche de facteurs cliniques ou VIbiologiques associés à une meilleure survie.....</b>	<b>9</b>
4 <b>Réponse tumorale.....</b>	<b>11</b>
5. <b>Analyse du sous-groupe de patients contrôlés à la censure des données...</b>	<b>15</b>
6. <b>Tolérance.....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>23</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>26</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>27</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>28</b>





## Efficacité et tolérance du nivolumab dans le cancer bronchique chez 118 patients.

### RÉSUMÉ

Introduction. L'immunothérapie a démontré son efficacité en deuxième ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Méthodes. Nous avons analysé rétrospectivement la survie, la réponse thérapeutique, la tolérance et rechercher des facteurs pronostics chez 118 patients consécutifs porteurs d'un CBNPC ayant débuté un traitement par nivolumab en ATU au sein de trois centres hospitaliers des Pays de la Loire.

Résultats. Dans notre série, la survie globale était semblable pour les épidermoïdes et les non épidermoïdes (10,0 vs 9,6 mois,  $p=0,90$ ). La survie sans progression était aussi identique dans les deux groupes (2,3 vs 2,3 mois,  $p=0,82$ ). Le taux de réponse était de 19,5% avec un délai de réponse de 2,2 mois. Un taux de lymphocytes  $\geq 1000/\text{mm}^3$  était le seul facteur pronostic favorable identifié. La durée de réponse médiane n'était pas atteinte après 11 mois de traitement. Le taux de toxicité était inférieur à celui rapporté dans les études de phase III. Le pourcentage de progresseurs rapides était de 28,8 %.

Conclusions. Notre étude de la vraie vie retrouve des résultats comparables à la littérature en terme de survie, de réponse, mais retrouve moins de toxicités. Un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie est identifié.

**Mots-clés :** inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, immunothérapie, nivolumab, cancer bronchique non à petites cellules, étude rétrospective

### ABSTRACT

#### **Efficacy and safety of nivolumab in lung cancer in 118 patients**

Background. Immunotherapy has demonstrated its efficacy as a second-line treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods. We retrospectively analyzed survival, therapeutic response, tolerance and prognostic factors in 118 consecutive patients with NSCLC who started treatment with nivolumab in ATU in three hospital centers in west France.

Results. In our serie, overall survival was similar for squamous and non-squamous (10.0 vs 9.6 months,  $p = 0.90$ ). Progression-free survival was also identical in the two groups (2.3 vs 2.3 months,  $p = 0.82$ ). The response rate was 19.5% with a response time of 2.2 months. A lymphocyte count of  $> 1000 / \text{mm}^3$  was the only favorable prognostic factor identified. The median response time was not reached after 11 months of treatment. The toxicity rate was lower than that reported in the Phase III studies. The percentage of fast progressers was 28.8%.

Conclusions. Our study of real life finds results comparable to the literature in terms of survival, response, but finds less toxicity. A predictive factor of response to immunotherapy is identified.

**Keywords :** immunologic checkpoint, immunotherapy, nivolumab, non small cell lung cancer, retrospective study