

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Pneumologie

Impact pronostique de l'interruption précoce de l'immunothérapie pour toxicité dans les CBPNC avancés ou métastatiques (cohorte ESME)

PASSAT Anaé

Née le 1^{er} novembre 1997 à Clermont-Ferrand (63)

Sous la direction de M. JUSTEAU Grégoire

Membres du jury

Monsieur le Professeur URBAN Thierry | Président

Monsieur le Docteur JUSTEAU Grégoire | Directeur

Monsieur le Professeur TRZEPIZUR Wojciech | Membre

Monsieur le Docteur BIGOT Frédéric | Membre

Soutenue publiquement le :
27 octobre 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) Anaé PASSAT
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 **15/10/2025**

Charte d'utilisation de l'IA générative

Je soussigné(e) Anaé PASSAT
Déclare avoir pris connaissance et accepte de respecter la Charte d'utilisation de l'IA générative pour la rédaction des
rapports, thèses d'exercice et mémoires d'étude.
Je m'engage à utiliser ces outils conformément aux règles et recommandations énoncées dans la charte.

Angers le 15/10/2025

Signature



SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS
(Mise à jour 06/10/2025)

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE
Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENBRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Héléne	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine

ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENALLEGUE Nail	PEDIATRIE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
FADEL Marc	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFJ Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HERSANT Jeanne	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine

HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUSTEAU Grégoire	PNEUMOLOGIE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LE ROUX Gaël	TOXICOLOGIE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PEUROIS Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
SUTEAU Valentine	ENDOCRINOLOGIE ; DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
LE FLOCH Maxime	GERIATRIE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PEREZ-GRANDIERE Lucia	MALADIES INFECTIEUSES	Médecine
PICCOLI Giordina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
TORREGGIANI Massimo	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

REMERCIEMENTS

Au Professeur Urban Thierry,

Vous me faites l'honneur de présider le jury et de juger ce travail, merci pour votre bienveillance et votre encadrement tout au long de cet internat de Pneumologie au CHU d'Angers.

Au Docteur Justeau Grégoire,

Merci pour ton accompagnement précieux et pour m'avoir proposé ce travail, merci pour ta disponibilité au cours ces dernières semaines, ton implication et ton soutien.

Au Professeur Trzepizur Wojciech,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse et pour l'enseignement apporté au cours de mon cursus de Pneumologie.

Au Docteur Bigot Frédéric,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, et pour l'accompagnement toujours bienveillant et enrichissant durant mon passage à l'ICO d'Angers.

A M. Cabarrou Bastien, de l'IUCT-Oncopole de Toulouse, pour son travail sur les statistiques de cette étude, ainsi qu'à l'ensemble des membres du programme ESME Poumon, de l'équipe Unicancer et du groupe scientifique, ayant permis l'accès aux données permettant l'aboutissement de ce travail.

A toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de mon internat,

Aux pneumologues du Mans, pour leur accueil bienveillant dans les premiers pas de mon internat il y a 4 ans, je suis très heureuse de revenir travailler parmi vous ces prochains mois.

Aux médecins du service de Pneumologie du CHU d'Angers, de m'avoir formée au cours de ces quatre années, encadrée et soutenue, et pour vos précieux enseignements.

A l'équipe de la Pneumologie de Cholet, pour cet été passé à vos côtés.

Aux médecins de l'ICO et de la Réanimation du Mans, pour avoir participé à ma formation.

A toutes les équipes infirmières, aides-soignants, kinésithérapeutes, et secrétaires des services dans lesquels je suis passée au fil de mes stages, pour m'avoir accompagnée en tant que jeune interne et tout au long de mon parcours, pour leur investissement sans faille dans la prise en charge des patients, leur aide précieuse et leurs attentions.

A mes co-internes :

A mes co-internes de Pneumologie : Léa, Laurane, Jean, Manon, Alexandra, Romane, Clément, pour les semestres passés à vos côtés et ceux à venir.

A ceux devenus grands : Théo, Manu, Quentin, Claire, Dorsaf, Rose, Alexis, Pauline, merci pour tout.

A Séverine et Jérémie, j'espère que nous n'oublierons pas d'être toujours ces bisounours du début !

A Juliette, hâte de continuer le chemin à tes côtés, tu seras une super co-DJette

A Marine, pour dans ces 6 mois passés à la 330 ensemble, ton soutien précieux !

REMERCIEMENTS

A mes co-internes de l'ICO, notamment Justin, Abel, Anaé (Pi. !) et Hortense pour ce doux été, pour les longues pauses au soleil à l'internat, et surtout pour la lecture très assidue de nos horoscopes le midi (où tout était vrai) ; et Camille, Myriam, Quentin pour ce semestre de radiothérapie.

A tous mes co-internes de la Réa du Mans : Adrien, Camille, Elie, Elliott, Julien, Juliette, Louis, Lucie, Marine, Maxime, Théo et Théophile ; et à Rémi qui nous docteur-juniorise très bien. Merci pour ce super dernier semestre d'interne avec vous, pour les Cémentix-Pédantix, les bingos au staff, les soirées qui auraient dû débiter plus tôt mais qui continueront, les révélations-anecdotes improbables, et les projets ambitieux aux 24h vélo ou à Amsterdam...

A mes amies proches, co-externes magnifiques, clermontoises d'adoption, Eloïse, Morgane, Roxane, Marine, pour tous les moments passés ensemble et ceux à venir, pour les aventures vécues et celles que nous vivons encore – Clermont me manque pour vous.

A mes parents, car je vous dois tout. Merci pour vos encouragements, pour votre soutien inconditionnel tout au long de mes études et depuis toujours, merci de m'avoir transmis ce que vous êtes – je mesure la chance que j'ai d'avoir pu compter sur vous à tout instant.

A mes sœurs, Tilda et Lélia.

A Mickaël, merci d'être là, car tout est tellement mieux depuis.

A tous ceux et celles que je n'ai pas cités, mais qui auront comptés, j'espère qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur.

Liste des abréviations

OMS	Organisation mondiale de la santé
INCa	Institut National du Cancer
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
TP53	Tumor protein 53
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
PD-L1	Programmed-death ligand 1
TNM	Tumor Node Metastatis
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TEP	Tomographie par émission de positrons
PS	Performans status
PD-1	Programmed cell death protein 1
18-FDG	18-fluoro-désoxy-glucose
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
ICI	Inhibiteur de checkpoint immunitaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
HR	Hazard ratio
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
irAES	Effets indésirables liés aux immunothérapies
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ESMO	European Society of Medical Oncology
REISAMIC	Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie
IC	Intervalle de confiance
ESME	Épidémio-Stratégie Médico-Economique
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CHU	Centre hospitalier universitaire
IMC	Index de masse corporelle
EI	Effets indésirables
PFS	Progression-free survival, survie sans progression
OS	Overall survival, survie globale
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

- 1. Généralités sur les cancers bronchiques**
 - 1.1. Données épidémiologiques en France et dans le monde
 - 1.2. Facteurs de risque
 - 1.3. Types histologiques
 - 1.4. Prise en charge diagnostique
 - 1.5. Pronostic
- 2. Modalités thérapeutiques**
 - 2.1. Généralités sur le traitement des cancers bronchiques
 - 2.2. Traitement des CBNPC de stades avancés
- 3. Immunothérapie**
 - 3.1. Mécanisme d'action
 - 3.2. Indications dans le traitement des CBPNC
 - 3.3. Toxicités immuno-induites
- 4. Objectif de l'étude**

MÉTHODES

- 1. Conception de l'étude**
- 2. Population étudiée et période d'inclusion**
- 3. Sources de données**
- 4. Définitions des cohortes étudiées**
- 5. Critères de jugement**
- 6. Analyses statistiques**
- 7. Considérations éthiques**

RÉSULTATS

- 1. Description de la population**
- 2. Interruption de traitement par toxicité**
- 3. Données de survie après interruption de traitement dans les 3 premiers mois**
 - 3.1. Cohorte Durvalumab
 - 3.2. Cohorte Pembrolizumab
- 4. Traitements ultérieurs**

DISCUSSION ET CONCLUSION

- 1. Comparaison aux données de la littérature**
- 2. Forces de l'étude**
- 3. Limites de l'étude**
- 4. Conclusion et perspectives**

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

1. Généralités sur les cancers bronchiques

1.1. Données épidémiologiques en France et dans le monde

Dans le monde, le cancer bronchopulmonaire est le 2^{ème} cancer le plus fréquent avec plus de 2,5 millions de cas diagnostiqués par an, et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer avec une part estimée à 20% des décès par cancer, selon l'OMS. Il s'agit d'une pathologie représentant un enjeu de santé publique majeur tant par sa fréquence que par son pronostic défavorable.

A l'échelle nationale, il représente, selon les dernières données disponibles de l'INCa (1), le troisième cancer le plus fréquent, après le cancer colorectal et le cancer du sein, avec 52777 nouveaux cas diagnostiqués en 2023. Il constitue par ailleurs la première cause de mortalité par cancer avec plus de 33 000 décès en 2018. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans pour les hommes, et 66 ans pour les femmes.

Chez l'homme, les taux d'incidence et de mortalité se sont stabilisés depuis les années 2010.

Chez la femme, en revanche, il existe une augmentation préoccupante du nombre de cas, avec une évolution annuelle moyenne de l'incidence de + 4,3% par an depuis 2010, qui peut être mise en lien avec l'évolution des habitudes de tabagisme féminin sur les dernières décennies.

La mortalité augmente également, de l'ordre de + 3% par an entre 2010 et 2018, hissant ainsi le cancer bronchopulmonaire à la 2^e cause de décès par cancer chez la femme, juste derrière le cancer du sein, mais devant le cancer colo-rectal.

1.2. Facteurs de risque

Le tabagisme reste le principal facteur de risque du cancer bronchopulmonaire, attribué à plus de 80 % des cas. Il est reconnu comme tel depuis les années 1950, et classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme cancérigène certain pour l'homme

(groupe 1 CIRC). Les autres facteurs de risque établis à ce jour sont représentés par les expositions professionnelles (part estimée à 10 à 20 % des cas) avec en première position l'amiante ; et les expositions environnementales (part estimée à 10% des cas, probablement sous-estimée) avec notamment l'exposition au radon et la pollution atmosphérique aux particules fines (2) Ainsi, de façon combinée, près de 90% des cas de cancers broncho-pulmonaires sont attribuables à des facteurs de risque modifiables, offrant de nombreux leviers aux politiques de prévention. Il existe également des prédispositions génétiques favorisant la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire, notamment la présence de variants du gène suppresseur de tumeur TP53 ou du gène de l'EGFR. Ces altérations sont fréquemment observées chez des patients plus jeunes, et plus souvent non-fumeurs.

1.3. Types histologiques

Les cancers bronchopulmonaires peuvent être classés en deux principaux groupes histologiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont les plus fréquents. Ils regroupent les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, et les carcinomes *Not Otherwise Specified (NOS)*. Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies, représentant environ 85% des cancers pulmonaires. Les carcinomes épidermoïdes sont des tumeurs épithéliales, de localisation classiquement proximale, au dépend des bronches principales ou lobaires. Les adénocarcinomes atteignent les muqueuses glandulaires, et sont de localisation plus périphérique (bronchioles, alvéoles).

Il existe en France au cours des 25 dernières années des évolutions importantes dans la répartition des sous-types histologiques de cancers bronchiques, avec une augmentation de la part des adénocarcinomes qui est le sous-type actuellement prédominant, à 51,9 % d'après les résultats de l'étude de cohorte KBP-2020, et une diminution de la part des cancers

épidermoïdes et des cancers à petites cellules (1, 3). Cette augmentation de l'incidence des adénocarcinomes, de distribution plus périphérique, pourrait être en lien avec la modification de la composition des cigarettes, avec une inhalation plus profonde dans l'arbre bronchique.

1.4. Prise en charge diagnostique

La présentation clinique des cancers bronchiques est variée, peut comprendre une symptomatologie respiratoire et/ou des manifestations systémiques. Les signes cliniques révélateurs peuvent être locaux (par atteinte des voies aériennes, des axes vasculaires, de l'œsophage ou de la paroi thoracique), généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement, maladie thrombo-embolique), peuvent signer une atteinte métastatique (atteinte neurologique, douleurs osseuses, atteinte hépatique, surrénalienne), ou paranéoplasique (4). Cependant dans près d'un quart des cas, les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, occasionnant un retard diagnostique grevant le pronostic, d'où l'intérêt potentiel des programmes de dépistage actuellement en cours de développement.

Le prise en charge diagnostique initiale repose sur l'imagerie thoracique, couplée à une confirmation histologique (5). Le diagnostic anatomopathologique peut être obtenu grâce à la réalisation de biopsies endobronchiques par bronchoscopie, de biopsies tumorale et/ou d'adénopathies médiastino-hilaires par écho-endoscopie ; pour les lésions périphériques, un abord per-cutané sous contrôle échographique ou scanographique peut être envisagé. Dans certains cas, une approche chirurgicale peut être nécessaire, par exemple par médiastinoscopie ou vidéo-thoracoscopie. Enfin, en cas de lésion secondaire accessible, une biopsie et/ou exérèse peut permettre d'établir le diagnostic.

Le prélèvement est étudié en anatomopathologie pour poser le diagnostic histologique, et en biologie moléculaire afin d'établir un profil moléculaire. La quantification de l'expression par

les cellules tumorales de la protéine transmembranaire PD-L1 (*programmed-death ligand 1*), composante du point de contrôle de l'immunité, est réalisée par immunohistochimie. L'identification des biomarqueurs tumoraux (expression PD-L1, mutations ciblables) guide ensuite les choix thérapeutiques.

Le bilan d'extension permet de classer le stade tumoral selon la classification TNM (**annexe 1**), dont dépendra également la stratégie thérapeutique. Le stade TNM définit le stade de la maladie selon trois éléments : la taille de la lésion primitive et son extension aux structures adjacentes (T), l'envahissement ganglionnaire thoracique et cervical (N), et l'extension métastatique (M). Le bilan d'extension doit comprendre selon les recommandations actuelles au minimum un scanner thoracique et abdominal, et la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM cérébrale ou scanner cérébral avec injection de produit de contraste). La réalisation d'une TEP-18FDG est justifiée dans les stades localisés ou localement avancés pour s'assurer de l'absence de métastases occultes et préciser la stadification. L'ensemble de ces examens permet de déterminer le TNM et le stade de la maladie tumorale (5) (**annexe 2**).

1.5. Pronostic

La survie standardisée à 5 ans des cancers bronchopulmonaires a connu une progression importante, expliquée par les avancées thérapeutiques effectuées au cours des dernières décennies ; elle est estimée, tout type histologique et stade confondu, à 20% pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015, contre 9% dans les années 90 (1).

Le pronostic reste néanmoins défavorable, expliqué en partie par une sur-représentativité des stades métastatiques au diagnostic (> 50% des cas), en raison du caractère longtemps asymptomatique limitant la détection à un stade précoce.

En plus des facteurs relatifs à la tumeur, comme le type histologique ou le stade d'extension au diagnostic, le pronostic est également conditionné par des facteurs relatifs au patient (âge, sexe, état général, état nutritionnel, comorbidités associées), à la tumeur (type histologique, extension tumorale locale et à distance), et aux délais de mise en œuvre du traitement actif.

2. Modalités thérapeutiques

2.1. Généralités

Le traitement est défini en accord avec le patient. La stratégie thérapeutique est orientée par l'extension du cancer défini par la classification TNM, le type histologique, la caractérisation moléculaire, et le profil clinique du patient (âge, état général, comorbidités, etc.), et se doit d'être discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'objectif visé peut être curatif ou palliatif. Les modalités de traitements disponibles à ce jour sont la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées), seuls ou en association.

Dans tous les cas, un traitement notamment systémique est envisageable pour les patients avec un PS allant de 0 à 2. Pour les patients présentant un état général trop altéré, la balance bénéfice/risque est le plus souvent défavorable et il peut alors être proposé des soins de support exclusifs après discussion pluridisciplinaire.

L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence des CBNPC de stades localisés (stades I, II), et une option thérapeutique pour les stades localement avancés IIIA et IIIB, en l'absence de contre-indication chirurgicale. L'étendue de l'exérèse est dépendante de la taille, de la localisation et de l'extension locale de la tumeur. Elle est éventuellement associée à une

chimiothérapie, chimio-immunothérapie et/ou une radiothérapie péri-opératoire. La chirurgie n'a en revanche qu'exceptionnellement sa place dans le cadre de la prise en charge des CBPC.

La radiothérapie trouve sa place à plusieurs stades de la prise en charge. Premièrement la radiothérapie stéréotaxique est pratiquée à visée curative dans les stades localisés de CBNPC, sans envahissement ganglionnaire, avec une efficacité équivalente à la chirurgie. Cette approche moins invasive que la chirurgie est une alternative thérapeutique précieuse pour la prise en charge de patients plus fragiles, en particulier sur le plan de la fonction respiratoire. Deuxièmement la radiothérapie conformationnelle constitue, en association à la chimiothérapie, le standard thérapeutique dans les stades localement avancés de CBNPC et éventuellement à une immunothérapie de consolidation. Enfin, la radiothérapie trouve aussi sa place dans un but palliatif sur des localisations métastatiques notamment osseuses ou cérébrales, à visée symptomatique ou antalgique.

La prise en charge médicamenteuse en oncologie - et notamment en oncologie thoracique - a considérablement évolué au cours des dernières décennies, grâce aux avancées techniques ainsi qu'à une meilleure compréhension des processus de la carcinogenèse. Les traitements systémiques se sont fortement développés, ajoutant l'immunothérapie et les thérapies ciblées à l'arsenal thérapeutique déjà constitué par la chimiothérapie cytotoxique, et trouvent à présent leur place à divers stades de la maladie. L'évolution des pratiques tend dans tous les cas, au fil des progrès thérapeutiques, vers une individualisation de la prise en charge, quel que soit le sous-type histologique.

2.2. Traitement des CBNPC de stades avancés

Depuis l'intégration de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique, le traitement du CBNPC métastatique a profondément évolué.

Dans les CBNPC de stade métastatiques (stade IV), le patient bénéficiera si cela est possible d'un traitement systémique. Le bilan de biologie moléculaire est, nous l'avons vu un prérequis indispensable, car en cas d'altération oncogénétique ciblable, des thérapies ciblées peuvent être accessibles, dès la 1^{re} ligne de traitement ou ultérieurement.

En l'absence de mutation d'intérêt thérapeutique, le traitement de première ligne s'articule autour de chimiothérapies cytotoxiques et des immunothérapies par inhibiteurs de checkpoint immunitaire, seuls ou en combinaison, prenant en compte le niveau d'expression de PD-L1. En cas d'expression de PD-L1 par au moins 50% des cellules tumorales, une immunothérapie par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie peut être proposée (Pembrolizumab, Atézolizumab, Cemiplimab). Pour les autres patients, en l'absence de contre-indication, la référence thérapeutique est une association de chimiothérapie à base de sels de platine combinée à un anticorps anti-PD-1 (5, 6).

Dans les CBNPC localement avancés (stade III) inopérables, le Durvalumab est utilisé en consolidation après chimiothérapie-radiothérapie.

3. Immunothérapie

3.1. Mécanismes d'action

L'immunothérapie anticancéreuse consiste à cibler le système immunitaire, afin de stimuler et renforcer les défenses naturelles de l'organisme afin de détecter et détruire les cellules tumorales. Cette approche modifie radicalement la dynamique tumorale et offre des perspectives de contrôle durable de la maladie, notamment en oncologie thoracique.

Les antigènes tumoraux, présent à la surface des cellules cancéreuses, sont présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Le lymphocyte T apprend à reconnaître les cellules tumorales par le biais de liaisons entre le lymphocyte et la CPA. Ces liaisons constituent les « points de contrôle immunitaires » ou « checkpoints immunitaires ». Les lymphocytes T ainsi activés vont migrer par voie hématogène, reconnaître les cellules tumorales et se lier à celles-ci, favorisant la réponse immunitaire et permettant la cytolyse tumorale. En se lysant, la cellule tumorale libère de nouveaux antigènes tumoraux, le cycle immunitaire anti-tumoral recommence.

L'une des voies d'échappement tumoral au système immunitaire identifiée à ce jour est l'expression de molécules par les cellules tumorales favorisant l'apoptose des lymphocytes, comme l'expression du ligand du récepteur PD-1 (PD-L1). Ce ligand, présent à la surface des cellules cancéreuses, en se liant au récepteur PD-1 des cellules immunitaires, inhibe la réponse immunitaire (7, 8).

Cette voie d'échappement constitue une cible thérapeutique potentielle, accessible à l'immunothérapie. Des anticorps monoclonaux ont été développés en ce sens, appelés les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI), constituant une avancée thérapeutique majeure. En bloquant les checkpoints immunitaires PD-1/PD-L1, la réponse lymphocytaire T antitumorale est réactivée, et les lymphocytes peuvent reconnaître et détruire les cellules tumorales qui avaient échappé à la surveillance immunitaire.

Parmi les ICI développées dans la voie PD-1/PD-L1, nous retrouvons des traitements ciblant soit les récepteurs PD-1 (anti-PD-1), soit les ligands PD-L1 (anti-PD-L1).

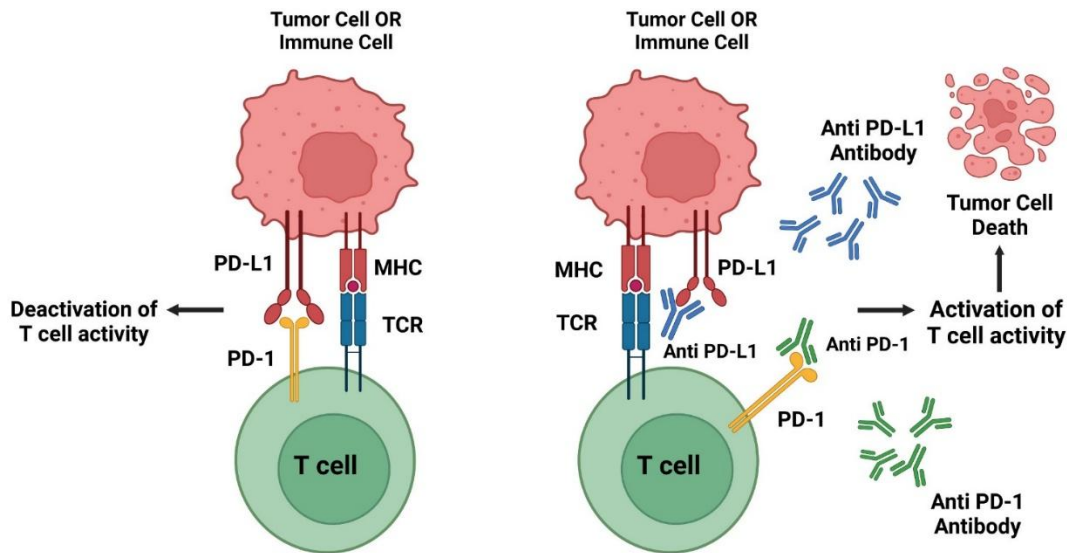


Figure 1 : Mécanisme d'action anti-PD-1 et anti-PD-L1 (8)

Concernant les thérapeutiques ayant une indication dans les cancers bronchiques non à petites cellules :

- Anti-PD1 : Nivolumab (Opdivo®) ; Pembrolizumab (Keytruda®) ; Cémipimab (Libtayo®). Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont les 1^{er} anti-PD1 ayant obtenu une AMM européenne en 2015, tout d'abord dans le traitement du mélanome avancé, puis dans plusieurs localisations supplémentaires, dont le cancer bronchique non à petites cellules fin 2016.
- Anti-PD-L1 : Atezolizumab (Tecentriq®) ; Durvalumab (Imfinzi®)

3.2. Indications dans le traitement des CBNPC

Les ICI en France sont des médicaments de liste I, réservés à l'usage hospitalier. Seuls sont autorisés à prescrire ces médicaments les spécialistes en oncologie ou en hématologie.

3.2.1. Pembrolizumab

Le Pembrolizumab a une place de choix en première ligne thérapeutique dans les stades métastatiques de CBNPC de l'adulte (sans addiction oncogénique ciblable en 1^{ère} ligne) ou CBNPC localement avancé non candidats à une radio-chimiothérapie :

- Dans les CBNPC non épidermoïdes, le Pembrolizumab a une AMM depuis 2018, suivant la parution des résultats de l'étude KEYNOTE-189 (9), étude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle évaluant l'association Pembrolizumab-chimiothérapie versus chimiothérapie seule. Son utilisation est indiquée en association au Pemetrexed et à un sel de platine, indépendamment du taux d'expression du PD-L1, et en l'absence de contre-indications.
- Dans les CBNPC épidermoïdes, le Pembrolizumab a également une AMM européenne depuis 2019 en association au Paclitaxel et au Carboplatine. Cette indication se base notamment sur l'étude KEYNOTE-407 (10), étude multicentrique randomisée contrôlée en double-aveugle évaluant l'association Pembrolizumab, Carboplatine et Paclitaxel, *versus* placebo, Carboplatine et Paclitaxel, quel que soit le statut d'expression tumorale de PD-L1, avec une médiane de survie globale de 17,1 mois dans le groupe Pembrolizumab *versus* 11,6 mois dans le groupe contrôle, avec un HR à 0,71.
- Pour les patients avec une expression PD-L1 $\geq 50\%$, le Pembrolizumab peut également être depuis 2017 prescrit en monothérapie, depuis la publication de résultats de l'étude KEYNOTE-024 (11), étude multicentrique contrôlée menée en ouvert, qui retrouvait une amélioration de la médiane de survie globale dans le bras Pembrolizumab (30 mois) versus bras chimiothérapie à base de sel de platine (14,2 mois), avec un HR à 0,63. Il n'existe pas à ce jour de donnée de comparaison directe entre ces deux stratégies. Notons que depuis 2021, l'Atézolizumab et le Cémiplimab ont également une indication validée en monothérapie en première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC

exprimant PD-L1 \geq 50% sans altérations EGFR, ALK ou ROS1, sans donnée permettant de les positionner vis-à-vis du Pembrolizumab en monothérapie.

3.2.2. Durvalumab

Le Durvalumab est indiqué en consolidation après radio-chimiothérapie dans les stades localement avancés non opérables de CBNPC de l'adulte, en cas d'expression tumorale PD-L1 \geq 1%. Il est indiqué en monothérapie depuis 2018 compte tenu de sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie, sur la base des données issues de l'étude PACIFIC (12). Il s'agissait d'une étude randomisée multicentrique en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant le Durvalumab chez des patients en bon état général (PS 0 ou 1). On y retrouvait une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression dans le groupe traité par Durvalumab comparativement au groupe placebo (médiane 16,8 mois *versus* 5,6 mois) avec un HR = 0,52, ainsi qu'en terme de survie globale.

3.3. Toxicités immuno-induites

Certains effets indésirables liés aux immunothérapies (irAES) et notamment aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires sont spécifiques, liés à une activité du système immunitaire excessive ou élevée contre les tissus sains (13, 14). Ces toxicités immuno-induites peuvent toucher divers organes, être notamment d'ordre pulmonaires, digestives, hépatiques, endocriniennes, dermatologiques ou encore neurologiques, cardiaques ou néphrologiques, et être potentiellement graves. Leur survenue est difficilement prévisible. Leur prise en charge nécessite une vigilance accrue en pneumologie, notamment pour les pneumopathies interstitielles, fréquentes et pouvant engager le pronostic vital (15, 16).

Les irAES les plus fréquemment décrits sont représentés en figure 2.

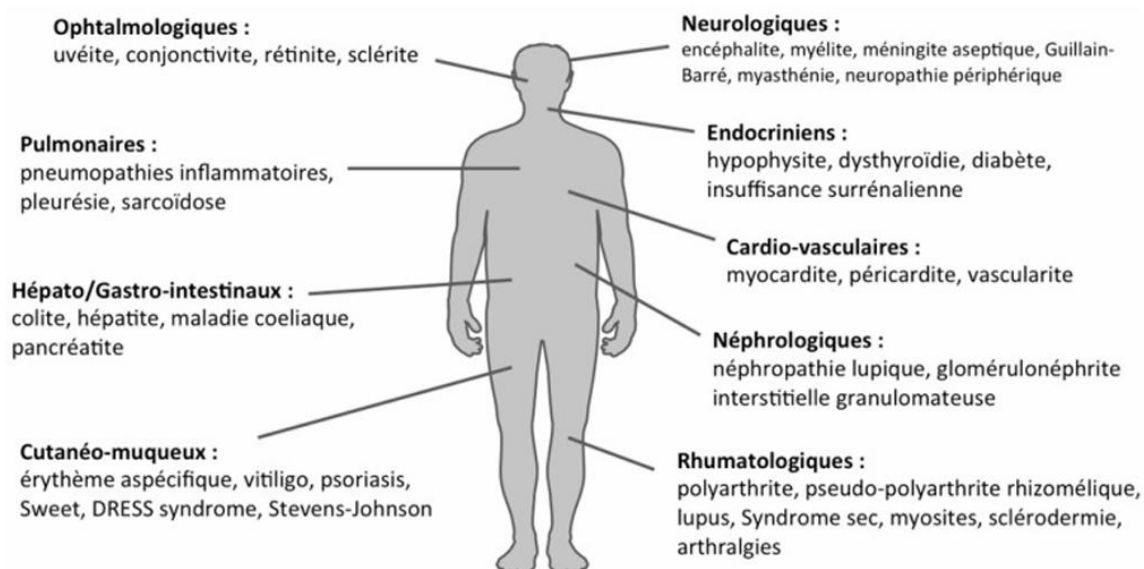


Figure 2 : Toxicités immuno-induites fréquentes (17)

La majorité des effets secondaires surviennent dans les premières semaines à 3 mois après le début du traitement. Cependant l'apparition des symptômes est parfois retardée et des effets peuvent apparaître jusqu'à 1 an après la fin des traitements (18).

Ces effets secondaires conduisent parfois à l'arrêt précoce de l'immunothérapie. Plusieurs essais cliniques de phase III dans le CBNPC ont montré des taux d'arrêt du traitement en raison d'irAEs compris entre 3 % et 7,1 % avec les thérapies anti-PD-1 (11, 19, 20). En pratique quotidienne, ces taux pourraient être encore plus élevés, autour de 14 % à 30 %, et soulèvent la question de l'impact sur le pronostic des patients de cette interruption.

Les toxicités immuno-induites liées au ICI peuvent être classées selon leur sévérité à l'aide d'échelles standardisées, comme le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) proposée par le National Cancer Institute. Cette gradation repose principalement sur l'intensité clinique des symptômes, l'atteinte fonctionnelle et la nécessité d'intervention médicale.

Grade 1 (léger)	Symptômes mineurs, souvent asymptomatiques ou légers, sans impact fonctionnel significatif. Gestion en ambulatoire avec simple surveillance.
Grade 2 (modéré)	Symptômes modérés à gênants avec un impact fonctionnel limité. Cette catégorie est un seuil critique nécessitant souvent un traitement spécifique (ex : corticothérapie orale) et une surveillance rapprochée. Décision d'arrêt temporaire de l'ICI possible selon organe atteint.
Grade 3 (sévère)	Symptômes sévères, impact fonctionnel important, nécessitant souvent une hospitalisation et une corticothérapie à dose élevée. L'arrêt de l'ICI est généralement recommandé.
Grade 4 (potentiellement mortel)	Symptômes menaçant le pronostic vital, dysfonction organique grave. Prise en charge en soins intensifs, immunothérapie interrompue définitivement.
Grade 5 (décès)	Toxicité ayant conduit au décès du patient.

Tableau 1 : Classification CTCAE v5.0

Cette classification se décline selon l'atteinte d'organe en question, et permet de guider la prise en charge des toxicités immuno-induites. Des recommandations existent afin de faciliter la décision médicale concernant la prise en charge des effets indésirables immuno-induits. En particulier l'ESMO (European Society of Medical Oncology) met à disposition des recommandations, détaillant la marche à suivre pour chaque type de toxicité et à tous les grades possibles (21). Par ailleurs, en France, il existe un registre de pharmacovigilance dédié, le REISAMIC (Registre des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immunomodulateurs en Cancérologie), ainsi que des réunions de concertation pluridisciplinaires spécialisées organisées sur tout le territoire.

Le pronostic des patients interrompant précocement l'immunothérapie en raison d'une toxicité immuno-induite est peu documenté. En effet une interruption précoce du traitement pourrait compromettre les bénéfices thérapeutiques attendus. Toutefois, certains travaux suggèrent aussi que ces toxicités peuvent témoigner d'une activation immunitaire intense, corrélée à une meilleure réponse thérapeutique. Ainsi, Grangeon et al. (22) ont mené une étude rétrospective observationnelle visant principalement à évaluer l'existence d'une corrélation entre la survenue d'événements indésirables spécifiques et la survie globale des patients. Les objectifs secondaires concernaient l'analyse de cette association avec la survie sans progression et le

taux de réponse objective. L'étude incluait 270 patients atteints de CBNPC traités par immunothérapie. L'étude retrouvait une survie globale significativement prolongée chez les patients présentant des effets indésirables (HR = 0,29 ; IC 95% : 0,18–0,46 ; $p < 0,001$), de même qu'une amélioration significative de la survie sans progression (HR = 0,42 ; IC 95% : 0,32–0,57 ; $p < 0,001$). Le taux de réponse objective était également supérieur dans ce groupe (22,9% contre 5,7% ; $p < 0,001$).

4. Objectif de l'étude

Ce travail de thèse vise à estimer la proportion de patients ayant interrompu l'immunothérapie en lien avec un effet indésirable lié au traitement, et à étudier si cet arrêt précoce du traitement constitue un facteur pronostique défavorable, ou bien si la toxicité est un marqueur indirect d'efficacité accrue du traitement.

MÉTHODES

1. Conception de l'étude

Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique a été menée à partir de la base de données du programme ESMÉ (Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique) Cancer du Poumon, développée par Unicancer. La base de données ESMÉ AMLC compile des données issues de dossiers médicaux électroniques de nombreux établissements à travers la France parmi lesquels des centres de lutte contre le cancer (CLCC), des centres hospitaliers universitaires (CHU) et des hôpitaux généraux français.

Les données sont collectées de manière rétrospective, anonymisées et harmonisées conformément aux recommandations des Good Epidemiology Practices (GEP) et Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Aucune donnée nominative n'est transmise, et aucune collecte complémentaire n'est réalisée auprès des patients ou des professionnels de santé.

2. Population étudiée et période d'inclusion

L'étude inclue tous les patients âgés de 18 ans ou plus ayant reçu le diagnostic cytologique ou histologique confirmé de cancer bronchique non à petites cellules (adénocarcinome, carcinome épidermoïde ou à grandes cellules) métastatique ou localement avancé et non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie (stades III et IV selon la classification TNM 7^e ou 8^e édition), traités par au moins une injection d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 30 Septembre 2023 selon l'un des deux schémas suivants :

- Pembrolizumab en monothérapie en 1^{ère} ligne métastatique
- Durvalumab en consolidation après radio-chimiothérapie pour des cancers localement avancés.

Une absence d'opposition à l'utilisation des données à des fins de recherche avait été recherchée pour tous les patients.

Les patients présentant un cancer à petites cellules, un CBNPC mixte avec composante à petites cellules, ou recevant une association chimiothérapie-immunothérapie étaient exclus ainsi que patients recevant une immunothérapie au-delà de la première ligne métastatique.

3. Sources de données

Trois bases structurent la plateforme :

- La « base patients » regroupe informations sociodémographiques, antécédents, données cliniques et tumorales, et événements cliniques.
- La « base traitements » comporte données pharmaceutiques structurées (médicaments, dates, protocoles, motifs d'arrêt).
- La « base hospitalisation » comporte diagnostics et actes médicaux codés, incluant radiothérapie et chirurgie.

Les données sont soumises à un plan de gestion incluant contrôles de cohérence, recodage et audit aléatoire sur site.

4. Définition des cohortes étudiées

Deux cohortes distinctes de patients ont été analysées. La première cohorte comportait tous les patients ayant bénéficié d'une mono-immunothérapie par Pembrolizumab en 1^{ère} ligne métastatique. La deuxième cohorte comportait tous les patients ayant reçu un traitement par Durvalumab en consolidation après radio-chimiothérapie.

Pour les deux cohortes, les variables démographiques et cliniques suivantes ont été recueillies afin de caractériser la population : âge, sexe, index de masse corporelle (IMC), statut tabagique, comorbidités, performance status (PS). Les données tumorales comportaient :

stade TNM, histologie, statut mutationnel, sites métastatiques. Enfin les données de traitement comportaient : type d'ICI, date de début/fin, nombre de cycles, cause d'arrêt.

5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant interrompu l'immunothérapie pour un effet indésirable lié au traitement (EI). L'interruption liée à un EI était définie comme l'arrêt de l'ICI en raison d'un événement immuno-induit jugé inacceptable (cutané, digestif, hépatique, pulmonaire, endocrinien, etc.). La survenue de progression ou de décès avant l'interruption était considérée comme un événement compétitif.

Les critères de jugements secondaires étaient la description des types d'EI conduisant à l'arrêt de l'ICI et l'analyse pronostique comparant les patients sans interruption liée à un EI *versus* avec interruption liée à un EI. Les critères pronostiques étaient la survie sans progression (PFS) définie comme le délai entre le début de l'ICI et la progression ou le décès et la survie globale (OS) définie comme le délai entre le début de l'ICI et le décès toutes causes confondues.

6. Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population ont été décrites par médiane (étendue) pour les variables continues et par effectif (pourcentage) pour les variables catégorielles.

Les comparaisons entre groupes ont utilisé le test de Kruskal-Wallis (variables continues) et le test du Chi² ou de Fisher (variables catégorielles).

La proportion de patients avec arrêt d'ICI lié à un EI a été estimée selon le modèle de risques compétitifs de Prentice et al. (23). Les facteurs associés à cet arrêt ont été évalués par le modèle de Fine et Gray (24). Les courbes de survie ont été construites selon la méthode de

Kaplan-Meier, comparées par test du log-rank, et ajustées par modèle de Cox. Les analyses de survie ont été réalisées en définissant des cohortes à partir de délais pré-définis (3, 6 et 18 mois) pour limiter le biais de temps immortel (25).

Le niveau de signification retenu était bilatéral, avec $p < 0,05$.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA version 16.

7. Considérations éthiques

La base ESME AMLC dispose d'une autorisation spécifique de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Les données sont anonymisées et utilisées conformément à la réglementation française sur la protection des données personnelles. Les patients ont été informés et ont pu exercer leur droit d'opposition.

RÉSULTATS

1. Description de la population

Parmi les 51067 patients de la base ESME Cancer du Poumon 2023, 34908 patients présentaient un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) de stade III ou IV diagnostiqué après 2015. Parmi ce groupe, 4984 patients ont bénéficié d'un traitement de première ligne comportant de l'immunothérapie. Après avoir écarté les patients ayant reçu d'autres traitements concomitants ou d'autres schémas thérapeutiques que ceux définis pour notre étude, 2814 patients ont été inclus dans l'analyse finale. Le groupe Pembrolizumab comportait 2133 patients de stade métastatique, et le groupe Durvalumab comportait 681 patients. La sélection des patients est résumée dans le flowchart (Figure 3).

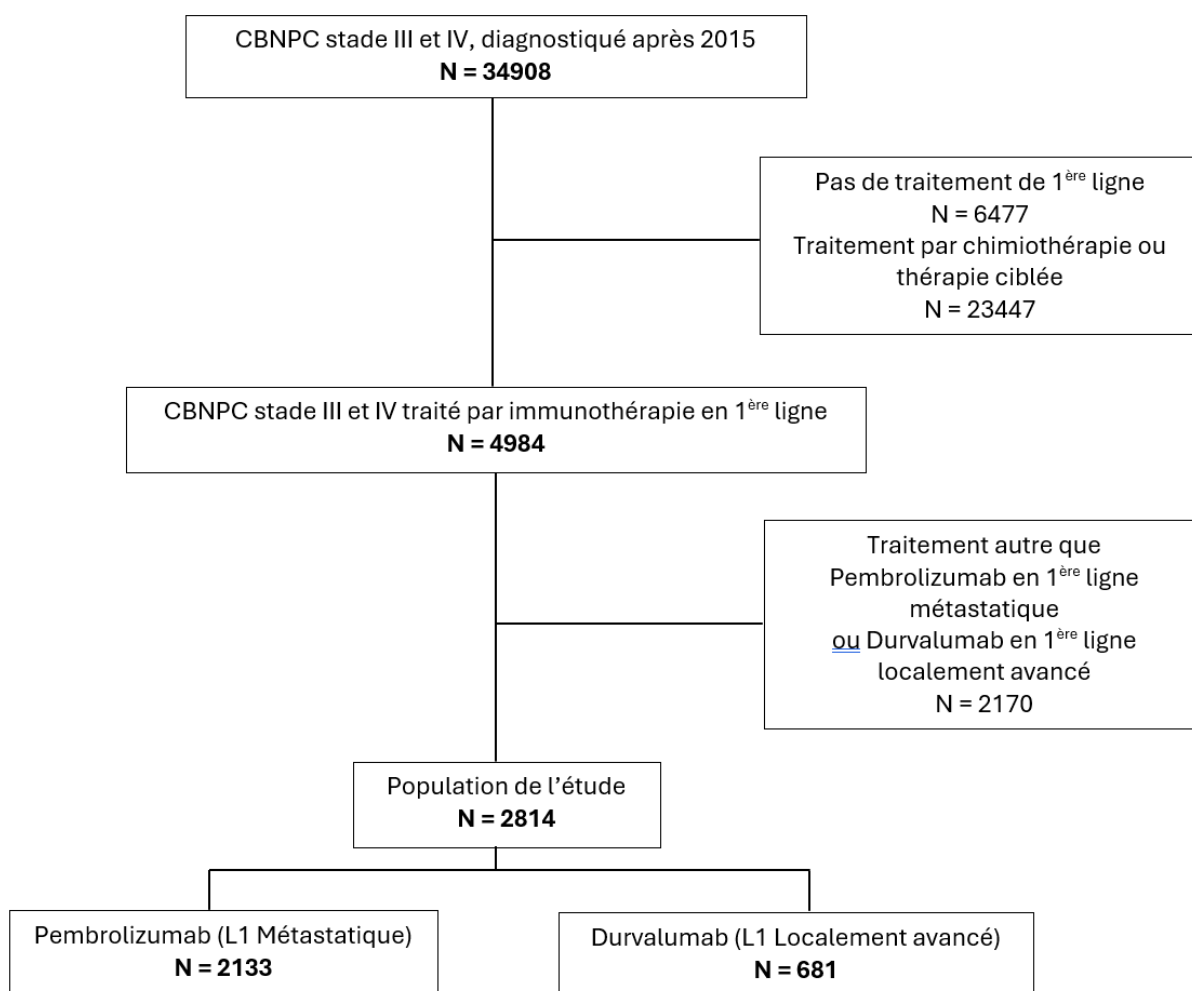


Figure 3 : Flowchart

Les caractéristiques cliniques et démographiques principales des patients sont rapportées dans le **tableau II**.

	Total (N=2814)	Durvalumab (N=681)	Pembrolizumab (N=2133)
Age médian (range)	66 (32-94)	64 (32-93)	66 (34-94)
Homme (%)	1873 (66)	455 (67)	1418 (66)
IMC kg/m ² médian (range)	23,5 (11,4 - 56,2)	23,9 (11,4 - 51,4)	23,3 (12,5 - 56,2)
PS 0-1 (%)	1657 (78)	559 (93)	1098 (72)
Non-fumeur (%)	168 (6)	31 (4)	137 (7)
Non épidermoïde (%)	1817 (65)	356 (52)	1461 (69)
Stade à l'initiation du traitement			
Localement avancé (%)	681 (24)	681 (100)	0 (0)
Métastatique	2133 (76)	0 (0)	2133 (100)
Statut PDL1			
0% (%)	152 (9)	127 (35)	25 (2)
1-49% (%)	187 (11)	110 (30)	77 (6)
>50% (%)	1394 (80)	125 (35)	1269 (93)
Interruption de l'immunothérapie pour toxicité			
Dans les 3 premiers mois (%)	125 (4)	38 (6)	87 (4)
Dans les 6 premiers mois (%)	196 (7)	59 (9)	137 (7)
Sans limite de délais (%)	315 (11)	77 (11)	238 (11)
Reprise immunothérapie (%)	6 (2)	0 (0)	6 (3)

Tableau II : Caractéristiques des patients

L'âge médian au diagnostic était de 66 ans et 66% des patients étaient des hommes. Comme attendu, les patients non-fumeurs étaient peu représentés et ne correspondaient qu'à 6% de la population analysée. Dans la population totale, 78% des patients présentaient un performans status de 0 ou 1. Cette proportion était plus importante dans le groupe Durvalumab avec 93% de patients PS 0-1 contre 72% dans le groupe Pembrolizumab. L'histologie était à prédominance de carcinome non épidermoïde (65%).

Le statut PD-L1 était très différent entre les deux groupes. En effet dans le groupe Durvalumab seuls 35% des patients présentaient un score PD-L1 >50% et 35% présentaient un score PD-L1 <0%. Par contraste dans le groupe Pembrolizumab 93% des patients présentaient un score PD-L1 >50%.

2. Interruption de traitement par toxicité

Dans la population totale, sur l'ensemble de la durée de l'étude, 315 patients, soit 11%, ont eu une interruption de traitement pour toxicité induite par l'immunothérapie. Seuls 6 patients (2%) ont bénéficié d'une réintroduction de l'immunothérapie au cours de leur prise en charge. 125 patients (4%) ont interrompu le traitement dans les 3 premiers mois et 196 patients (7%) dans les 6 premiers mois. Le taux d'interruption de traitement par toxicité n'était pas différent entre les groupes.

Le motif d'interruption de l'immunothérapie est détaillé dans le **tableau III**. L'interruption de l'immunothérapie liée à une toxicité pulmonaire était plus fréquente dans le groupe Durvalumab (44%) que dans le groupe Pembrolizumab (16%). Cette toxicité pulmonaire était le principal motif d'interruption du traitement dans le groupe Durvalumab, suivie de la catégorie « toxicité auto-immune » (11%). Dans le groupe Pembrolizumab, les toxicités les plus fréquentes étaient les toxicités gastro-intestinales (26%), pulmonaires (16%) ainsi que

la catégorie « toxicité auto-immune » (14%) et les toxicités hépatiques (14%) et dermatologique (13%).

Nombre (%)	Total (N=315)	Durvalumab (N=77)	Pembrolizumab (N=238)
Pulmonaire	72 (22)	34 (44)	38 (16)
Gastro-intestinale	69 (22)	7 (10)	62 (26)
Auto-immune	45 (14)	11 (14)	34 (14)
Dermatologique	38 (12)	4 (5)	34 (14)
Hépatique	36 (11)	6 (8)	30 (13)
Rénale	18 (6)	4 (5)	14 (6)
Cardiaque	15 (5)	2 (3)	13 (5)
Hématologique	12 (4)	3 (4)	9 (4)
Neurologique	10 (3)	1 (1)	9 (4)
Endocrinienne	8 (3)	1 (1)	4 (2)
Autre	40 (13)	8 (11)	32 (13)

Tableau III : Motifs d'interruption de l'immunothérapie

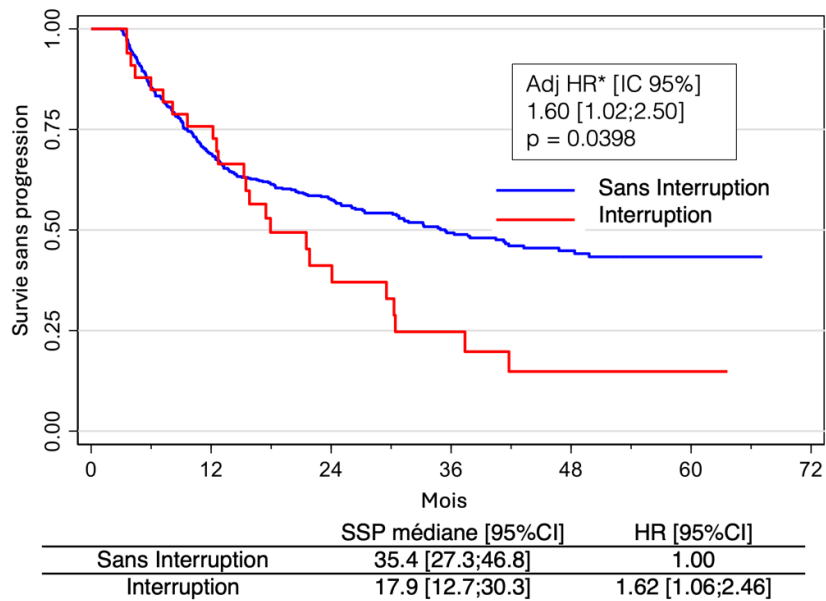
3. Données de survie après interruption de traitement dans les 3 premiers mois

3.1. Cohorte Durvalumab

Dans le groupe Durvalumab, la médiane de suivi des patients était de 35,2 mois (IC 95% : 33,1 – 37,5).

Le groupe ayant interrompu le traitement dans les trois premiers mois présentait une survie sans progression de 17,9 mois (12,7 – 30,3) contre 35,4 mois (27,3 – 46,8) pour le groupe sans interruption ($p=0,234$; HR1.62 [1.06;2.46]) avant ajustement.

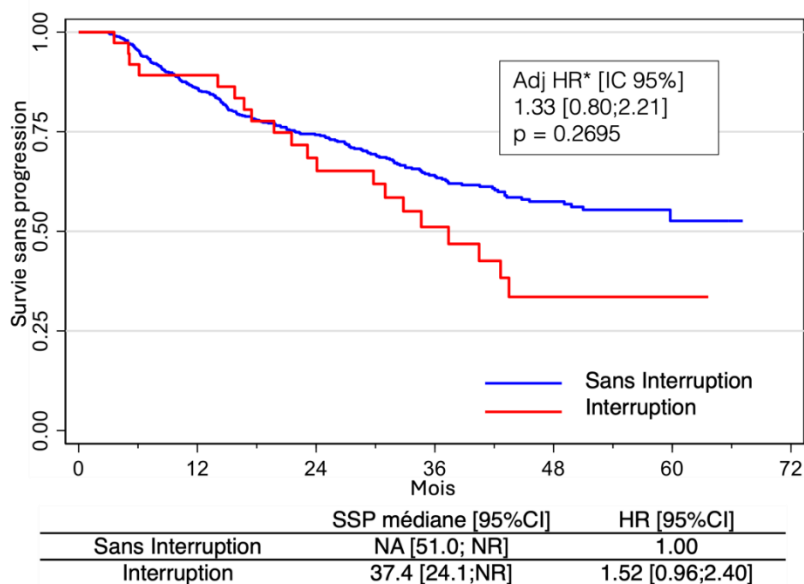
Après ajustement pour le sexe, le PS et le statut tabagique, il existait une différence de survie statistique entre les deux groupes ($p=0,0398$; HR 1.60 [1.02;2.50]) (**Figure 4**)



* Le Hazard Ratio a été ajusté sur le sexe, le statut tabagique et le performance status

Figure 4 : Survie sans progression – Interruption avant 3 mois : Durvalumab

Concernant la survie globale, la médiane était de 29,5 mois (17,9 – 37,4) dans le groupe interruption mais n’était pas atteinte dans le groupe sans interruption (IC 95 41,3 – NA) sans différence statistique avant ou après ajustement entre les deux groupes. (**Figure 5**).

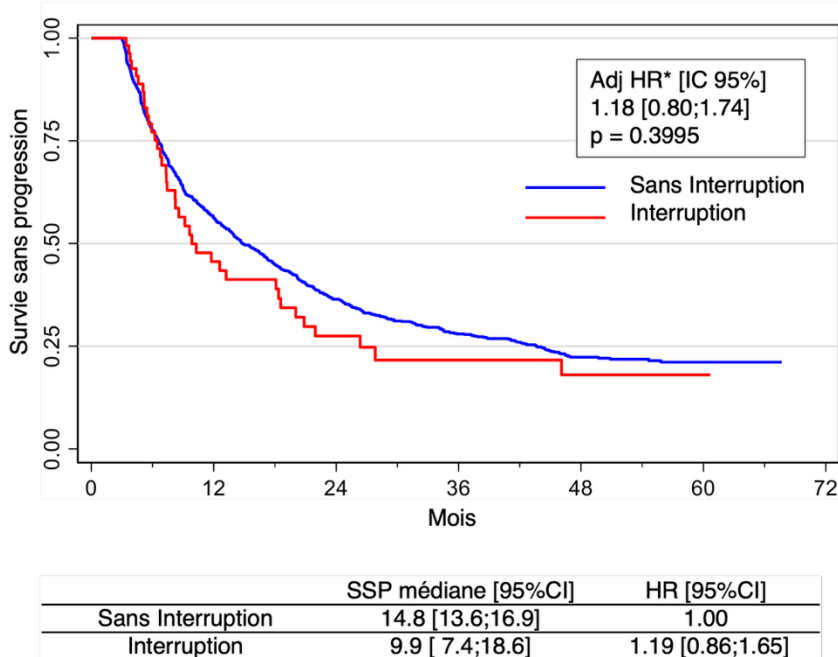


* Le Hazard Ratio a été ajusté sur le sexe, le statut tabagique et le performance status

Figure 5 : Survie globale – Interruption avant 3 mois : Durvalumab

3.2. Cohorte Pembrolizumab

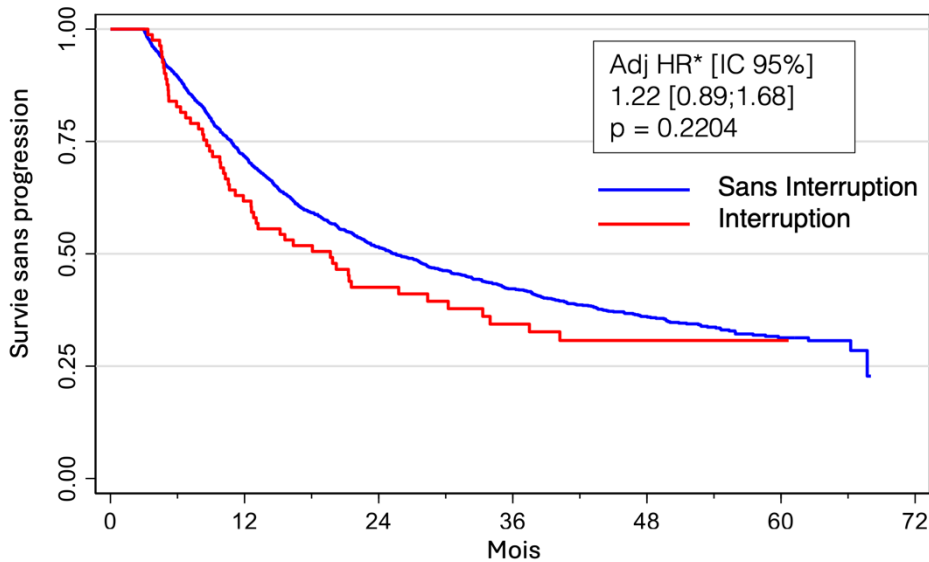
Dans le groupe Pembrolizumab, la médiane de suivi des patients était de 46 mois (IC 95 44,9 – 47,5). La survie sans progression du groupe ayant interrompu le traitement dans les 3 premiers mois était de 9,9 mois (7,4 – 18,6) contre 14,8 mois (13,6 – 16,9) pour le groupe sans interruption. Il n'existait pas de différence de survie statistique entre les deux groupes avant et après ajustement (**Figure 6**).



* Le Hazard Ratio a été ajusté sur le sexe, le statut tabagique et le performance status

Figure 6 : Survie sans progression – Interruption avant 3 mois : Pembrolizumab

La survie globale médiane pour les patients traités par Pembrolizumab était de 18,6 mois (14,0 – 16,3) dans le groupe interruption et de 21,9 mois (20,2 – 24,5) dans le groupe sans interruption, sans différence statistique avant ou après ajustement entre les deux groupes. (**Figure 7**).



	SG médiane [95%CI]	HR [95%CI]
Sans Interruption	25.6 [23.0;28.3]	1.00
Interruption	19.7 [12.6;30.2]	1.23 [0.93;1.62]

* Le Hazard Ratio a été ajusté sur le sexe, le statut tabagique et le performance status

Figure 7 : Survie globale – Interruption avant 3 mois : Pembrolizumab

4. Traitements ultérieurs

A progression, 1797 patients (64%) ont bénéficié d'une ligne de traitement supplémentaire et 1017 (36%) d'au moins 2 lignes de traitement supplémentaires.

Ces proportions étaient de 67% et 33% dans le groupe Durvalumab, et de 63% et 37% dans le groupe Pembrolizumab respectivement.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette étude analyse rétrospectivement une large cohorte nationale française de données de vie réelle de 2814 patients issus du registre ESME, traités par immunothérapie en monothérapie, soit en situation de première ligne métastatique par Pembrolizumab, soit en consolidation dans des stades localement avancé par Durvalumab, entre 2015 et 2023. L'arrêt des ICI lié à des EI a été observé chez 315 patients soit 11,2% de la population étudiée (11,2% et 11,3% respectivement pour Pembrolizumab et Durvalumab). La majorité des interruptions de traitement pour toxicité survenaient dans les 6 premiers mois de traitements. La nature des toxicités responsables d'arrêt de traitement est variée, incluant des toxicités hématologiques, gastro-intestinales, dermatologiques et auto-immunes. Le profil de toxicité était cependant différent entre les deux groupes avec une forte augmentation du risque de toxicité pulmonaire dans la cohorte Durvalumab. Ce profil de toxicité différent est expliqué par l'association de l'immunothérapie avec une radiothérapie thoracique conformationnelle dans cette population qui engendre un risque accru de complications respiratoires.

De manière intéressante cette étude met en évidence, que pour la cohorte de patients traités par Pembrolizumab en situation métastatique, l'arrêt précoce du traitement pour EI ne s'accompagne pas d'une perte significative de PFS ni d'OS. En revanche, dans la cohorte Durvalumab, la PFS est significativement plus courte chez les patients ayant interrompu l'immunothérapie, suggérant un impact pronostique négatif, mais sans effet mis en évidence sur l'OS. Il est important de noter que dans les deux cohortes les patients avaient largement eu accès à un traitement de deuxième ligne ou ultérieur. Les données actuelles ne permettaient pas d'explorer une différence d'accès aux lignes ultérieures en cas d'interruption de traitement pour toxicité.

En résumé, notre étude suggère que l'arrêt précoce de l'immunothérapie pour toxicité sévère n'entraîne pas systématiquement une dégradation du pronostic chez les patients atteints de cancer du poumon avancé, ouvrant la voie à une meilleure prise en charge des toxicités tout en préservant les bénéfices oncologiques, et souligne l'importance de distinguer les contextes locaux avancé et métastatique.

1. Comparaison aux données de la littérature

Dans le mélanome, dont le recul sur l'utilisation en vie réelle des inhibiteurs de checkpoint immunitaire est plus important, une analyse poolée rétrospective d'essais randomisés de phase II et III publiée en 2017 (26) s'intéressait déjà à la question du pronostic des patients traités par immunothérapie ayant dû interrompre leur traitement du fait d'EI. Parmi 409 patients au total, traités par Nivolumab-Ipilimumab, 23,4% des patients (n=96) avaient interrompu le traitement au cours des trois premiers mois, soit une proportion plus élevée que dans notre étude où elle atteint seulement 4 %, pouvant s'expliquer par une toxicité accrue de la double immunothérapie *versus* monothérapie. Avec une PFS médiane de 8,4 mois dans le groupe interruption de traitement *versus* 10,8 mois dans le groupe sans interruption de traitement (avec une p-value = 0,97), cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes, suggérant un bénéfice prolongé de l'ICI même après une interruption précoce du traitement.

Dans les CBNPC, il existe plusieurs études rétrospectives sur le pronostic des patients ayant présenté des EI liés à l'immunothérapie, mais ces travaux se sont pour l'essentiel intéressés à la survenue d'irAEs au cours du traitement, sans se focaliser sur le devenir des patients ayant interrompu précocement l'ICI pour toxicité.

Ainsi, plusieurs études, notamment des équipes de Sato et al (27), Grangeon et al (22), Ricciuti et al (28) publiées entre 2018 et 2019, établissent dans le CBNPC une association positive entre la survenue d'irAEs et un bénéfice clinique sous ICI, sans isoler le sous-groupe des patients ayant nécessité une interruption précoce de traitement pour toxicité. Il semble également que cet effet soit d'autant plus marqué en cas de toxicité multi-organes (29). Cook et al (30) ont plus récemment publié en 2024 une étude rétrospective multicentrique, incluant un large effectif de 803 patients ayant reçu au moins une injection d'ICI, seul ou en association avec une chimiothérapie, dans une population de patients avec un diagnostic de CBNPC métastatiques ou localement avancés inopérables, comparable à celle de notre étude. Une survie globale plus longue était mise en évidence dans le groupe de patients ayant eu un irAE « cliniquement significatif » (concernant 37% des patients de l'étude), à savoir une OS de 23,7 mois (IC 95 % 19,3-29,1) chez les patients avec irAEs, contre 9,8 mois (IC 95% 8,7-11,4) chez ceux sans irAEs, avec un p-value <0,001. Cependant, la survenue d'un irAE « cliniquement significatif » ne menait pas forcément à une interruption de traitement, mais incluait également des patients avec une cure retardée, une hospitalisation du fait de la toxicité immuno-induite, ou encore nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques.

Deux études rétrospectives abordent cette problématique de façon comparative. Tout d'abord l'étude de Komiya et al. (31), qui propose de comparer les données de survie de 167 patients ayant arrêté l'ICI soit du fait d'une toxicité, soit pour d'autres causes (à savoir : progression de la maladie, altération majeure de l'état générale, relais vers soins palliatifs) ; avec des données en termes d'OS et de PFS significativement plus longues par rapport aux patients interrompant le traitement pour progression, suggérant que l'arrêt pour toxicité pourrait être un marqueur prédictif d'efficacité du traitement. L'étude française de Vacher et al. (32)

compare de faibles effectifs de patients ayant arrêté l'ICI pour toxicité (n=10), *versus* les patients avec un arrêt volontaire de l'ICI devant une réponse thérapeutique prolongée (n=11), avec des survies comparables entre les groupes. Les conclusions de ces 2 études sont concordantes, à savoir de conforter l'idée que l'interruption d'ICI pour toxicité ne compromet pas nécessairement le pronostic chez les patients atteints de CBNPC, et que cette interruption peut même refléter une réponse immunitaire forte et durable.

En revanche, notre étude met également en évidence une survie sans progression médiane significativement plus faible dans la cohorte Durvalumab pour les patients ayant interrompu leur traitement du fait d'un EI immunomédié, contrastant avec le résultat des études sus-citées, et nuancant leurs conclusions. Cette différence de pronostic pourrait être expliquée par une surreprésentation du taux de toxicités pulmonaires dans la cohorte Durvalumab, estimée à 44% des EI rapportés (n=34), contre seulement 16% dans la cohorte Pembrolizumab (n=38). La confirmation d'un tel lien nécessiterait la réalisation d'analyses supplémentaires en sous-groupes, notamment en fonction de la toxicité d'organe.

2. Forces de l'étude

Cette étude présente plusieurs forces.

Tout d'abord, elle repose un registre national multicentrique intégrant des données issues de multiples types d'établissements, conférant à la population étudiée une bonne représentativité des pratiques cliniques en vie réelle sur l'ensemble du territoire français et améliore la validité externe des conclusions. Par ailleurs, notre étude inclut un effectif large de 2814 patients, renforçant la puissance statistique.

La constitution de deux cohortes homogènes selon la stratégie thérapeutique — Pembrolizumab en première ligne métastatique et Durvalumab en consolidation après radiochimiothérapie — permet une analyse différenciée selon le contexte d'exposition à l'immunothérapie. Ce choix facilite la comparaison des résultats au sein de sous-groupes cliniquement pertinents.

La définition des critères d'inclusion, des modalités d'arrêt de traitement et du critère de jugement principal contribue à la robustesse du recueil des données. Les critères de jugement secondaire (survie sans progression, survie globale) sont des critères cliniquement pertinents, et la prise en compte des événements compétitifs (progression ou décès) renforce par ailleurs la validité des analyses sur les interruptions liées à la toxicité. La durée de suivi enfin, paraît suffisante pour mettre en évidence des associations statistiques significatives, au vu de la durée de survie médiane généralement observée dans les stades III et IV de CBNPC.

Enfin, peu de travaux à grande échelle à ce jour ont exploré la relation entre toxicité immuno-induite et pronostic dans le cancer bronchique non à petites cellules au sein d'une cohorte nationale, d'autant plus concernant le devenir des patients ayant interrompu leur traitement du fait d'EI. Ce travail apporte ainsi une contribution à la compréhension du lien entre tolérance et efficacité de l'immunothérapie en conditions réelles.

3. Limites de l'étude

Certaines limites doivent néanmoins être soulignées.

En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective, basées sur données issues des dossiers médicaux électroniques, exposée aux biais de sélection. La fiabilité du recueil des événements indésirables dépend de la qualité et de l'exhaustivité de la documentation clinique. Des effets

indésirables de faible grade ou transitoires ont pu être sous-déclarés, conduisant à une sous-estimation de la proportion réelle d'interruptions pour toxicité. Il existe un probable biais de classification concernant les types de toxicités observées, en particulier en ce qui concerne les catégories « toxicités auto-immunes » et « autres toxicités ». Ce biais de classement peut affecter l'interprétation des résultats relatifs à la nature et à la gravité des effets indésirables. Concernant la fréquence des toxicités pulmonaires, elle est estimée à 22% dans notre étude tous patients confondus ; chez Shankar et al. (29), la part de pneumopathie immuno-induite était de 12,4% dans une population de 527 patients sous ICI en monothérapie.

De plus, la base ESMÉ ne renseigne pas systématiquement des éléments essentiels tels que le grade de sévérité (CTCAE) des EI et leur prise en charge thérapeutique (corticothérapie, suspension ou reprise du traitement). Par ailleurs, l'attribution de la cause d'arrêt du traitement repose sur l'interprétation clinique rapportée dans le dossier. Il persiste donc une incertitude sur la causalité directe entre l'effet indésirable et la décision d'interruption, d'autant que des motifs multiples (progression, choix médical ou décision du patient) peuvent coexister.

La période d'inclusion étendue (2015–2023) permet un recrutement de patient plus important, mais s'accompagne d'évolutions notables dans les standards thérapeutiques, susceptibles d'introduire un biais et de confondre certaines comparaisons longitudinales.

Enfin, notre étude n'a inclus que les patients sous immunothérapie en monothérapie, excluant ainsi les patients recevant des associations thérapeutiques, notamment la double immunothérapie ou la chimiothérapie combinée à l'immunothérapie. Cette sélection restreint la portée des conclusions ces seuls schémas thérapeutiques, laissant incertain l'impact des interruptions pour toxicité en cas de traitements combinés, fréquents en pratique courante

Malgré ces limites, l'étude permet de documenter, sur un large échantillon de patients traités en vie réelle, la fréquence et les implications pronostiques des interruptions d'immunothérapie liées à des effets indésirables, offrant ainsi des éléments utiles à la réflexion sur l'optimisation de la prise en charge des toxicités immuno-induites.

4. Conclusion et perspectives

La prise en charge des toxicités immuno-induites liées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en oncologie est un défi majeur compte tenu de la diversité et parfois de la gravité de ces effets indésirables. Ces toxicités, souvent multi organes et imprévisibles, nécessitent une approche proactive et structurée reposant sur des recommandations de bonnes pratiques bien établies au niveau national et international (21, 31, 32).

En France, plusieurs dispositifs ont été développés dans l'objectif d'améliorer la détection, la gestion et le suivi de ces toxicités.

Le réseau REISAMIC (Réseau d'Etude des Effets Indésirables Sévères des Anticorps Monoclonaux Immuno-Modulateurs en Cancérologie), coordonné par Gustave Roussy, assure une surveillance pharmacovigilante des événements graves et permet la collecte systématique de données cliniques et biologiques. Ce réseau facilite l'identification des profils à risque et la diffusion des connaissances pour adapter la prise en charge.

Par ailleurs, la création des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) ImmunoTOX dans de nombreux centres français garantit un pilotage partagé et expert des diagnostics complexes et des stratégies thérapeutiques à adopter face aux toxicités sévères. Ce modèle

pluridisciplinaire, impliquant oncologues, internistes, spécialistes d'organes et pharmaciens, optimise la sécurité des patients.

Enfin, le plus récent programme ImmuCare développé par les Hospices Civils de Lyon et soutenu par UNICANCER, incarne une coordination clinique et biologique innovante. Le programme associe un réseau pluridisciplinaire d'experts, une plateforme de consultation à distance pour les médecins de ville, un système de télésurveillance des patients à domicile ainsi qu'un registre collaboratif. Cette organisation vise non seulement à harmoniser les pratiques entre 15 centres pilotes mais aussi à favoriser une détection précoce des symptômes et une intervention rapide, limitant l'impact des toxicités sur la qualité de vie.

D'autres initiatives comparables existent à l'étranger. L'étude de Zubiri et al. (33) évaluait l'impact d'un service multidisciplinaire dédié aux complications sévères de l'immunothérapie, le Severe Immunotherapy Complications Service, mis en place en 2017 au Massachusetts General Hospital, comparant les patients hospitalisés pour irAEs avant et après la mise en place du SIC Service, en se concentrant sur plusieurs indicateurs clés : taux de réadmission, durée moyenne d'hospitalisation, utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs de seconde ligne, taux d'arrêt des ICI, et mortalité intra-hospitalière. Les résultats montrent une réduction significative du taux de réadmission pour irAEs après l'implémentation du service (14,8% post-SIC vs 25,9% pré-SIC ; OR 0,46 ; $p=0,036$), ainsi que des durées des réadmissions. En revanche, les taux d'utilisation de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs, la décision d'arrêter les ICI, ainsi que la mortalité hospitalière, n'ont pas varié de manière significative.

Ces initiatives s'inscrivent dans le prolongement des recommandations internationales, telles que celles de l'ESMO (21) qui soulignent la nécessité d'une détection précoce, d'un diagnostic différentiel rigoureux et d'un traitement corticostéroïde adapté pour limiter la morbidité et améliorer les outcomes des patients.

Parallèlement à l'amélioration des stratégies de prise en charge, il s'agit de s'attacher à mieux définir la susceptibilité individuelle aux toxicités auto-immunes. La recherche de biomarqueurs prédictifs et l'identification des patients à haut risque sont des objectifs cruciaux pour personnaliser le suivi et prévenir les complications sévères. La cohorte PREMIS de Gustave Roussy 2018-2023 et les données issues du registre REISAMIC (34) permettent d'éclairer les déterminants des toxicités graves, en intégrant également la problématique des patients atteints de maladies auto-immunes préexistantes (35, 36), pour lesquels l'utilisation des inhibiteurs de checkpoint pose un défi thérapeutique spécifique. Ces avancées ouvrent la voie à une individualisation des traitements, notamment quant à l'utilisation des corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs en oncologie à l'ère de l'immunothérapie (37).

En outre, l'essor des stratégies combinant chimiothérapie et immunothérapie introduit de nouveaux profils de toxicités potentielles, souvent plus sévères ou plus complexes à gérer, accentuant ainsi la nécessité d'une vigilance accrue et d'une recherche continue pour optimiser les pratiques cliniques (38).

Enfin, cette complexité est renforcée par la question du retraitement ou rechallenge des patients ayant dû interrompre précocement l'immunothérapie pour toxicité sévère, représente un enjeu clinique complexe et crucial dans le parcours des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. En effet, bien que l'arrêt soit nécessaire pour préserver la

sécurité du patient face aux effets indésirables graves, le maintien durable de l'efficacité antitumorale nécessite parfois la reprise du traitement. Les effectifs de patients retraités par immunothérapie étaient trop faibles dans notre étude pour porter des conclusions sur ce sujet. D'autres travaux ont exploré cette problématique. Nous pouvons citer une méta-analyse chinoise de 2021 (39) incluant plus de 2000 patients, et qui mettait en évidence que, chez les patients ayant arrêté initialement l'ICI pour effets indésirables, la réapparition d'irAEs lors du rechallenge est fréquente mais généralement de gravité modérée, avec une incidence d'irAEs de grade ≥ 3 d'environ 16,7 %, et que par rapport au traitement initial, le rechallenge présente une incidence globalement inférieure d'irAEs tous grades confondus. Le rechallenge était également associé à une amélioration significative de la PFS (HR 0,56) et de l'OS (HR 0,55) par rapport à l'arrêt définitif du traitement. Ainsi, le rechallenge peut être envisagé avec prudence, en particulier chez les patients ayant présenté une toxicité contrôlée et réversible. Ces résultats encourageants sont corroborés depuis par d'autres travaux (40, 41). Toutefois, le risque de récurrence de la toxicité demeure significatif, imposant une surveillance rigoureuse et un cadre décisionnel pluridisciplinaire. Les analyses récentes (42), insistent sur la nécessité d'individualiser la stratégie de rechallenge en tenant compte du profil patient, du type de toxicité et de la réponse tumorale antérieure. Cette approche personnalisée apparaît comme la meilleure voie pour concilier sécurité et maintien d'une réponse oncologique optimale, tout en restant un sujet d'investigation active pour optimiser les protocoles thérapeutiques futurs.

Les résultats de notre étude soulignent la nécessité d'approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents à la survenue des toxicités immuno-induites et de leur impact pronostique, notamment par des études prospectives, afin d'optimiser la gestion thérapeutique et d'individualiser les stratégies d'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France - Edition 2024 [en ligne]. 2024. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2024>
2. Andujar P, Fervers B, Delva F, Clin B, Pairon JC, Épidémiologie du cancer bronchique en France, Belgique et Suisse – Principaux facteurs de risque environnementaux et professionnels, *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2024, 16(2):2S3-2S6
3. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;22:100492.
4. Barlesi F, Tomasini P, Fournier C, Greillier L, Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2014, 1203(14):70587-7
5. Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, et al, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2025 [en ligne]. Disponible sur : <https://ressources-aura.fr/cancers-cbnpc-referentiels-et-recommandations/>
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):358-376.
7. Chabanon, R. M., Pedrero, M., Lefebvre, C., Marabelle, A., Soria, J.-C. et Postel-Vinay, S. (2016). Mutational Landscape and Sensitivity to Immune Checkpoint Blockers. *Clinical Cancer Research*, 22(17), 4309-4321.
8. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, Aspatwar A. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. *Front Immunol.* 2023 Dec 1;14:1296341.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.
10. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-2051.

11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz 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.
12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.
13. Weinmann SC, Pissetsky DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 7):vii59-vii67.
14. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* févr 2016;54:139-48.
15. Michot JM, Lappara A, Le Pavec J, et al. The 2016-2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer*. 2020;130:39-50.
16. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.
17. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):393-398.
18. Delaunay M, Caron P, Sibaud V, et al. Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires [Toxicity of immune checkpoints inhibitors]. *Rev Mal Respir*. 2018;35(10):1028-1038
19. 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.
20. 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.

21. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-1238.
22. Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2019;20(3):201-207
23. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV Jr, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics.* 1978;34(4):541-554.
24. Fine, J.P. and Gray, R.J. (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, 99, 496-509
25. Giobbie-Hurder A, Gelber RD, Regan MM. Challenges of guarantee-time bias. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2963-2969.
26. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3807-3814.
27. 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 Amst Neth.* 2018;115:71-4.
28. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* févr 2019;145(2):479-85.
29. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1952-1956.

30. Cook S, Samuel V, Meyers DE, et al. Immune-Related Adverse Events and Survival Among Patients With Metastatic NSCLC Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2352302.
31. Naing A, Hajjar J, Gulley JL, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
32. Siddiqui MA, Usmani A, Ansari MN, Almoselhy RIM. Immune-related adverse events in immunotherapy: Challenges in diagnosis, monitoring, and management. *Toxicol Rep*. 2025;14:102036.
33. Zubiri L, Molina GE, Mooradian MJ, et al. Effect of a multidisciplinary Severe Immunotherapy Complications Service on outcomes for patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(9):e002886.
34. Ruste V, Goldschmidt V, Laparra A, et al. The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry. *Eur J Cancer*. 2021;158:217-224.
35. Danlos FX, Voisin AL, Dyevre V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer*. 2018;91:21-29.
36. Tison A, Garaud S, Chiche L, Cornec D, Kostine M. Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(11):641-656.
37. Aldea M, Orillard E, Mansi L, et al. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy ? *Eur J Cancer*. 2020;141:239-251.
38. Rached L, Laparra A, Sakkal M, et al. Toxicity of immunotherapy combinations with chemotherapy across tumor indications: Current knowledge and practical recommendations. *Cancer Treat Rev*. 2024;127:102751.

39. Zhao Q, Zhang J, Xu L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:730320
40. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-9.
41. Mouri A, Kaira K, Yamaguchi O, Shiono A, Miura Y, Hashimoto K, et al. Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. oct 2019;84(4):873-80.
42. Liu SJ, Yan LJ, Wang HC, et al. Safety, efficacy, and survival outcomes of immune checkpoint inhibitors rechallenge in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2024;29(11):e1425-e1434.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme d'action anti-PD-1 et anti-PD-L1	8
Figure 2 : Toxicités immuno-induites fréquentes	11
Figure 3 : Flow chart	18
Figure 4 : Survie sans progression – Interruption avant 3 mois : Durvalumab.....	22
Figure 5 : Survie globale – Interruption avant 3 mois : Durvalumab.....	22
Figure 6 : Survie sans progression – Interruption avant 3 mois : Pembrolizumab	23
Figure 7 : Survie globale – Interruption avant 3 mois : Pembrolizumab	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification CTCAE v5.0	12
Tableau II : Caractéristiques des patients.....	19
Tableau III : Motifs d'interruption de l'immunothérapie.....	21

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	X
INTRODUCTION	1
1. Généralités sur les cancers bronchiques.....	1
1.1. Données épidémiologiques en France et dans le monde	1
1.2. Facteurs de risque	1
1.3. Types histologiques	2
1.4. Prise en charge diagnostique	3
1.5. Pronostic	4
2. Modalités thérapeutiques.....	5
2.1. Généralités sur le traitement des cancers bronchiques	5
2.2. Traitement des CBNPC de stades avancés.....	7
3. Immunothérapie	7
3.1. Mécanisme d'action	7
3.2. Indications dans le traitement des CBNPC.....	9
3.2.1. Pembrolizumab	10
3.2.2. Durvalumab.....	11
3.3. Toxicités immuno-induites	11
4. Objectif de l'étude.....	14
MÉTHODES	15
1. Conception de l'étude	15
2. Population étudiée et période d'inclusion.....	15
3. Source de données.....	16
4. Définitions des cohortes étudiées.....	16
5. Critères de jugement	17
6. Analyses statistiques	17
7. Considérations éthiques.....	18
RÉSULTATS	19
1. Description de la population	19
2. Interruption de traitement par toxicité	21
3. Données de survie après interruption de traitement dans les 3 premiers mois	22
3.1. Cohorte Durvalumab	22
3.2. Cohorte Pembrolizumab	24
4. Traitements ultérieurs	25
DISCUSSION ET CONCLUSION	26

1.	Comparaison aux données de la littérature	27
2.	Forces de l'étude	29
3.	Limites de l'étude.....	30
4.	Conclusion et perspectives	32
	BIBLIOGRAPHIE.....	36
	LISTE DES FIGURES	41
	LISTE DES TABLEAUX.....	42
	TABLE DES MATIERES	43
	ANNEXES.....	I

ANNEXES

	Tx	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome à invasion minime
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
T – Tumeur (plus grande dimension)	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extrathoracique dans un seul système d'organe ¹
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs système(s) d'organes

Annexe 1 : 8ème classification TNM du cancer du poumon

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

Annexe 2 : Classification par stade des cancers du poumon (8^e classification)

PASSAT Anaé

Impact pronostique de l'interruption précoce de l'immunothérapie pour toxicité dans les CBNPC avancés ou métastatiques (cohorte ESME)

RÉSUMÉ

Introduction : Les ICI ont considérablement amélioré le pronostic des patients dans le CBNPC avancé, mais les effets indésirables immuno-induits peuvent nécessiter l'arrêt précoce du traitement. Bien que les essais cliniques rapportent un arrêt des ICI lié aux EI dans 3 à 7 % des cas, les taux en vie réelle peuvent atteindre 30 %. Les implications pronostiques de ces interruptions restent incertaines. Cette étude vise à estimer le taux d'interruption de traitement lié aux EI immuno-induits, étudier les facteurs associés et le pronostic de ces patients.

Méthodes : Il s'agit d'une analyse rétrospective basée sur la cohorte nationale française ESME Cancer du poumon, incluant des patients atteints de CPNPC âgés de ≥ 18 ans recevant une immunothérapie en monothérapie entre 2015 et 2023, par Pembrolizumab (1^{ère} ligne en situation métastatique) ou Durvalumab (situation localement avancée). L'objectif principal est d'estimer le taux de patients nécessitant un arrêt de l'ICI en raison d'une toxicité immuno-induite. Les objectifs secondaires sont l'étude des facteurs, et la comparaison pronostique des patients en termes de PFS et d'OS.

Résultats : 2 814 patients ont été inclus (66,6% d'hommes ; âge médian 66 ans), 2 133 (75,8%) ayant reçu du Pembrolizumab et 681 (24,2%) du Durvalumab. L'arrêt des ICI lié à des EI a été observé chez 315 patients (11,2%), avec 11,2% et 11,3% respectivement pour Pembrolizumab et Durvalumab. Dans le groupe Durvalumab, les patients ayant arrêté le traitement dans les 3 premiers mois pour des événements indésirables ont présenté une PFS médiane plus courte (17,9 vs 35,4 mois ; hazard ratio ajusté 1,60 ; $p=0,04$), sans différence significative en termes d'OS. Dans le groupe Pembrolizumab, il n'y avait pas de différence significative de PFS et OS entre les patients.

Conclusion : Dans cette cohorte, 11% des patients avec un CPNPC avancé ont interrompu l'ICI de première ligne en raison de la toxicité, sans impact significatif sur la survie globale. De nouvelles analyses sont nécessaires pour mieux comprendre les stratégies de reprise du traitement et les facteurs prédictifs de réponse.

Mots-clés : immunothérapie, cancers bronchiques, toxicité immuno-induite, pronostic

Prognostic impact of early ICI discontinuation for toxicity in advanced NSCLC (ESME Cohort)

ABSTRACT

Introduction : Immune checkpoint inhibitors (ICI) have significantly improved the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, immuno-related adverse events can lead to early treatment discontinuation. While clinical trials report treatment discontinuation due to adverse events in 3 to 7% of cases, real-world data suggest rates up to 30%. The prognostic implications of these interruptions remain unclear.

Methods : This retrospective analysis utilized data from the French national ESME Lung Cancer cohort, including NSCLC patients aged ≥ 18 years treated with monotherapy immunotherapy between 2015 and 2023, specifically Pembrolizumab (first-line metastatic setting) or Durvalumab (locally advanced setting). The primary objective was to estimate the rate of treatment interruptions due to immuno-related toxicity. Secondary objectives included identifying associated factors and comparing progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between patients.

Results : A total of 2,814 patients were included (66.6% male; median age 66 years), with 2,133 (75.8%) receiving Pembrolizumab and 681 (24.2%) receiving Durvalumab. Treatment discontinuation related to adverse events occurred in 315 patients (11.2%), with rates of 11.2% and 11.3% for Pembrolizumab and Durvalumab, respectively. In the Durvalumab group, patients who discontinued treatment within the first three months due to adverse events had shorter median PFS (17.9 vs. 35.4 months; adjusted hazard ratio 1.60; $p=0.04$), but no significant difference in OS. In the Pembrolizumab group, no significant differences in PFS or OS were observed.

Conclusion : In our study, 11% of patients with advanced NSCLC discontinued first-line ICI due to toxicity, without a significant impact on overall survival. Further analyses are needed to better understand re-treatment strategies and predictive factors of response.

Keywords : immunotherapy, lung cancers, immune-relative toxicity, prognosis