



Royaume du Maroc
Université Mohammed V-Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année 2022

N° :MS192/22

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité
« Pharmacie Clinique et Hospitalière »

Intitulé

Impact de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon « Etude rétrospective menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat

Réalisé par : Dr. YASSINE ATBIB

Encadré par : Professeur Y.BOUSLIMAN

Année universitaire 2021/2022

REMERCIEMENTS

A notre maître de stage et encadrant

Monsieur le professeur « Yassir BOUSLIMAN »

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir encadré,
aidé et conseillé tout au long de ma période de stage.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect, de ma gratitude et
de ma sincère reconnaissance.*

Au professeur « Jamal LAMSAOURI »

*Je voudrais vous remercier et vous exprimer toute ma reconnaissance pour
m'avoir encadré et orienté, tout au long de ma période de stage.*

Au professeur « Mina Ait El CADI »

*J'ai eu l'honneur et le privilège d'apprécier la rigueur de votre enseignement
et de profiter de votre encadrement constant et bienveillant, qui m'ont fournis
les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.*

Au professeur « Rachid JAOUDI »

*Je voudrais vous remercier pour votre disponibilité et vos conseils, je vous
suis très reconnaissant.*

Au Professeur « Abdelilah TARIB »

*Je voudrais vous adresser toute ma gratitude pour votre disponibilité,
votre soutien moral et intellectuel et, surtout, vos judicieux conseils.*

PRESENTATION DU MEMOIRE

Le travail de recherche réalisé dans le cadre de la formation effectuée au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed-V de Rabat et le département de Pharmacologie-Toxicologie, sous la direction du professeur Y.BOUSLIMAN, fera l'objet de mémoire de fin de spécialité en vue de l'obtention du Diplôme National de Spécialité en Pharmacie Clinique et Hospitalière.

Intitulé du travail : *Impact de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon « Etude rétrospective menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat*

RESUME

Impact de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon « Etude rétrospective menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat »

YASSINE ATBIB, Y. BOUSLIMAN

L'immunothérapie est devenue un standard de prise en charge dans les cancers du poumon de stade avancé ou métastatique, avec le développement des anticorps monoclonaux ou anti PD-1/PD-L1, actuellement cible majeure dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

L'objectif de notre étude observationnelle rétrospective est de montrer l'impact positif de l'immunothérapie dans la prise en charge du CBNPC métastatique, en faisant un état des lieux de l'utilisation des anti PD-1/PDL1 au sein de l'HMIMV entre mars 2019 et octobre 2021.

Pour se faire, nous avons cherché à décrire la population ayant reçu une immunothérapie comprenant un anti PD-1 ou un anti-PD-L1 pour la prise en charge d'un CBNPC métastatique, et d'obtenir des données de survie qui seront comparées à celles d'une population traitée par chimiothérapie. Les deux immunothérapies objet de notre étude sont le pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) et l'atezolizumab (anticorps anti-PD-L1).

Le meilleur taux de la survie sans progression a été observée dans le groupe pembrolizumab avec une moyenne de SSP de 7,6 mois, la moins bonne dans le groupe de chimiothérapie avec une moyenne de SSP de 5,42 mois. Le groupe traité par atezolizumab présente une SSP intermédiaire avec une moyenne de 7 mois.

Nous avons cherché à comparer la SSP des groupes en fonction de l'expression tumorale du marqueur PD-L1. Il n'existe pas de valeur prédictive du bénéfice en terme de survie ou bien de taux de réponse objective et ce quel que soit le seuil de positivité du PD-L1 ($\leq 5\%$ ou $\geq 5\%$).

Ce travail présente toutefois certaines limites : l'effectif très faible des patients inclus dans l'étude et le manque d'informations disponibles dans le dossier patient vu le caractère rétrospectif de l'étude.

MOTS CLES : CBNPC, immunothérapie, atezolizumab, pembrolizumab

ABSTRACT

Impact of immunotherapy in the management of lung cancer “Retrospective study conducted at the Military Hospital of Instruction Mohammed V- Rabat”

YASSINE ATBIB, Y. BOUSLIMAN

Immunotherapy has become a treatment standard in advanced or metastatic lung cancer, with the development of monoclonal or anti-PD-1/PD-L1 antibodies, currently a major target in the treatment of non-small lung cancers cells (NSCLC).

The objective of our retrospective observational study is to show the positive impact of immunotherapy in the management of metastatic NSCLC, by making an inventory of the use of anti PD-1/PDL1 within the HMIMV between March 2019 and October 2021.

To do this, we sought to describe the population having received immunotherapy comprising an anti-PD-1 or an anti-PD-L1 for the management of metastatic NSCLC, and to obtain survival data which will be compared. to those of a population treated with chemotherapy. The two immunotherapies in our study are pembrolizumab (anti-PD-1 antibody) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody).

The best progression-free survival rate was observed in the pembrolizumab group with an average PFS of 7.6 months, the worst in the chemotherapy group with an average PFS of 5.42 months. The group treated with atezolizumab presents an intermediate PFS with an average of 7 months.

We sought to compare the PFS of the groups according to the tumor expression of the PD-L1 marker. There is no predictive value of benefit in terms of survival or objective response rate, regardless of the PD-L1 positivity threshold ($\leq 5\%$ or $\geq 5\%$).

However, this work has certain limitations: the very small number of patients included in the study and the lack of information available in the patient record given the retrospective nature of the study.

KEY WORDS: NSCLC, immunotherapy, atezolizumab, pembrolizumab

ملخص

أثر العلاج المناعي في تدبير سرطان الرئة "دراسة بأثر رجعي أجريت في المستشفى العسكري للتعليم محمد الخامس- الرباط"

ياسين أطيب، ياسير بوسليمان

أصبح العلاج المناعي معيارًا علاجيًا في سرطان الرئة المتقدم أو النقلي، مع تطوير الأجسام المضادة أحادية النسيلة أو المضادة لـ PD-1 / PD-L1، وهي حاليًا هدف رئيسي في علاج سرطانات الرئة غير الصغيرة (CBNPC). الهدف من دراستنا القائمة على الملاحظة بأثر رجعي هو إظهار التأثير الإيجابي للعلاج المناعي في إدارة NSCLC النقلي، من خلال إجراء جرد لاستخدام مضاد PD-1 / PDL1 داخل المستشفى العسكري للتعليم محمد الخامس بين مارس 2019 وأكتوبر 2021

للقيام بذلك، سعينا إلى وصف السكان الذين تلقوا علاجًا مناعيًا يشتمل على مضاد لـ PD-1 أو مضاد لـ PD-L1 لعلاج NSCLC النقلي، وللحصول على بيانات البقاء التي ستنتم مقارنتها. مع العلاج الكيميائي. العلاجان المناعيان في دراستنا هما بيمبروليزوماب (الجسم المضاد لـ PD-1) وأتيزوليزوماب (الجسم المضاد لـ PD-L1). لوحظ أفضل معدل بقاء خالٍ من التقدم في مجموعة بيمبروليزوماب بمتوسط PFS يبلغ 7.6 شهرًا، و الأسوأ في مجموعة العلاج الكيميائي بمتوسط PFS يبلغ 5.42 شهرًا. تقدم المجموعة التي عولجت بأتيزوليزوماب وسيط SSP بمتوسط 7 أشهر.

سعينا إلى مقارنة SSP للمجموعات وفقًا للتعبير عن الورم لعلامة PD-L1. لا توجد قيمة تنبؤية للفائدة من حيث البقاء أو معدل الاستجابة الموضوعية، بغض النظر عن عتبة إيجابية $\leq 5\%$ PD-L1 أو 5% .

مع ذلك، فإن هذا العمل له قيود معينة: العدد القليل جدًا من المرضى المشمولين في الدراسة ونقص المعلومات المتاحة في سجل المريض نظرًا لطبيعة الدراسة بأثر رجعي.

الكلمات الرئيسية: CBNPC، العلاج المناعي، أتيزوليزوماب، بيمبروليزوماب

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxy-ribo-nucleique

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

AMFROM : Association marocaine de formation et de recherche en oncologie médicale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

EGFR : Epidermal growth factor receptor

HDJ : Hôpital du jour

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITK : Inhibiteurs de la tyrosine kinase

PD-1: Programmed-cell death

PD-L1 : Programmed-cell death ligand

P.S : Performans statut

SSP : Survie sans progression

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

VEGF : Vascular endothelial growth factor

LISTE DES FIGURES

LISTES DES FIGURES

Figure 1. Schéma du poumon.....	5
Figure 2. Mode d'action des anti-PD-1/PD-L1.....	13
Figure 3. Proportion des patients par type de protocole adopté.....	20
Figure 4. Proportion des patients par tranche d'âge.....	21
Figure 5. Proportion des patients fumeurs et non fumeurs.....	22
Figure 6. Circonstances de découverte chez les patients atteints de CBP.....	23
Figure 7. Fréquence des sites métastatiques.....	24
Figure 8. Proportion de patients en fonction du type histologique.....	25
Figure 9. Proportion de patients en fonction du statut PDL1.....	26
Figure 10. Proportion des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par immunothérapie.....	26
Figure 11. Pourcentage de la réponse tumorale chez les patients traités par immunothérapie et chimiothérapie.....	27
Figure 12. Pourcentage des patients en fonction du type d'immunothérapie reçue.....	28
Figure 13. Réponse positive des patients traités par immunothérapie en fonction du statut PD-L1.....	30
Figure 14. Courbe de survie sans progression (tous critères confondus).....	31
Figure 15. Courbe de survie sans progression en fonction du type de protocole.....	32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Proportion des patients par type de protocole adopté.....	19
Tableau 2. Proportion des patients par tranche d'âge.....	20
Tableau 3. Répartition des patients selon leur genre.....	21
Tableau 4. Répartition des patients selon la consommation tabagique.....	22
Tableau 5. Nombre de patients en fonction du PS en début du traitement.....	23
Tableau 6. Détermination du Performans Statut (P.S).....	23
Tableau 7. Nombre de patients en fonction du nombre de sites métastatiques.....	24
Tableau 8. Nombre de patients en fonction du statut PDL1.....	26
Tableau 9. Nombre de patients selon la réponse tumorale	27
Tableau 10. Nombre de patients selon le type d'immunothérapie reçue.....	28
Tableau 11. Taux de réponse objective en fonction du type d'immunothérapie reçue.....	28
Tableau 12. Nombre de patients selon la réponse tumorale à la chimiothérapie	29
Tableau 13. Récapitulatif de l'état aux dernières nouvelles des patients traités par immunothérapie versus chimiothérapie.....	29
Tableau 14. Pourcentage de la réponse positive des patients traités par immunothérapie..	30

Sommaire

Introduction	1
Première partie : Revue de la littérature.....	4
I- Cancer du poumon.....	5
II- Les deux types de cancers du poumon (CBPC et CBNPC)	5
III- Facteurs de risques.....	6
IV- Symptômes du cancer de poumon.....	7
V- Diagnostic du cancer de poumon.....	8
VI- Les différentes options thérapeutiques.....	8
1- La chirurgie.....	8
2- La radiothérapie.....	9
3- Les traitements médicamenteux.....	9
3-1 La chimiothérapie conventionnelle	9
3-2 Les Thérapies ciblées	10
a- Les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK).....	10
b- Les anti-VEGF.....	11
3-3 L'immunothérapie.....	12
a- Efficacité de l'immunothérapie.....	12
b- Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : Les anti-PD1 et anti-PDL1.....	12
Deuxième partie : Partie pratique.....	15
I- Objectifs	16
II- Matériels et méthodes	16
1- Matériel d'étude	16
1-1 Type d'étude.....	16
1-2 Sélection des patients	17
2- Méthode d'étude.....	17
2-1 Recueil des données.....	17
2-2 Fiche d'exploitation.....	17
2-3 Analyse statistique.....	18

III- Résultats.....	19
1- Données épidémiologiques.....	19
1-1 Age.....	20
1-2 Sexe.....	21
1-3 Statut fumeur	21
2- Données cliniques.....	22
2-1 Etat général ou Performans Statuts (P.S)	22
2-2 Les circonstances de découverte	23
2-3 Métastases.....	24
3- Données anatomo-pathologiques.....	25
3-1 Type histologique.....	25
3-2 Statut PD-L1.....	25
4- Tolérance.....	26
5- Réponse tumorale.....	27
5-1 Réponse dissociée du protocole utilisé.....	27
5-2 Réponse associée au protocole utilisé.....	28
5-3 Réponse positive à l’immunothérapie en fonction du statut PD-L1.....	29
6- Données de survie : étude de la survie sans progression	30
IV-Discussion.....	33
Conclusion.....	36
Références bibliographiques.....	38
Annexes.....	43

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde, il représente près de 20% des cancers chez l'homme.

Au Maroc, le cancer bronchique constitue un grave problème de santé publique, faisant plus de 5.000 décès par an et 6.000 nouveaux cas détectés chaque année. Il demeure en tête des cancers mortels, suivi du cancer colorectal et du cancer du sein.

Malheureusement, au Maroc et dans les pays du Maghreb en général, le diagnostic se fait souvent à un stade localement avancé ou métastatique (dans 70% des cas), d'où l'intérêt de sensibiliser les marocains à l'importance du diagnostic précoce qui permet d'intervenir aux stades préliminaires de l'apparition du cancer et surtout la prévention, principalement en arrêtant le tabac, étant la cause n°1 du cancer du poumon puisque plus de 90% des personnes atteintes de cancer bronchique sont des fumeurs.

Le traitement de cette maladie représente donc un enjeu majeur, qui connaît actuellement une révolution avec les progrès apportés par l'immunothérapie, un nouveau concept thérapeutique faisant appel à des technologies de pointe offrant des perspectives très prometteuses en permettant aux patients d'atteindre une espérance de vie inimaginable auparavant.

Il s'agit d'une réelle révolution dans le traitement du cancer du poumon, qui a été intégrée dans de nombreux protocoles thérapeutiques présentés dans le guide de l'Association marocaine de formation et de recherche en oncologie médicale (AMFROM) et qui a valu aux chercheurs qui l'ont développée le Prix Nobel de médecine en 2018.

L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux de l'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer du poumon au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V en montrant l'impact positif de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon, notamment des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC), en comparant les données de survies à celles des patients traités par chimiothérapie.

Pour se faire, dans une première partie, nous rappellerons des généralités sur le cancer broncho-pulmonaire et les stratégies de sa prise en charge thérapeutique. Nous expliquerons ensuite quelques notions d'immuno-oncologie, afin de comprendre l'intérêt de l'immunothérapie et plus particulièrement des inhibiteurs de points de contrôle immunologiques ciblant la voie du PD-1/PD-L1.

Dans une deuxième partie, nous exposerons les résultats de notre étude observationnelle rétrospective, menée à l'HMIMV sur 30 patients pris en charge pour un cancer du poumon notamment un CBNPC métastatique et ayant reçu un traitement par immunothérapie entre mars 2019 et octobre 2021, en comparant les données de survies à celles de 30 autres patients traités par chimiothérapie.

A travers les données de survie et les évènements indésirables observés, nous évaluerons l'efficacité et la tolérance du traitement, qui pourront être mis en parallèle avec les données de la littérature.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

I- Cancer du poumon :

Le cancer du poumon est l'un des cancers les plus répandus dans le monde, il se déclare généralement entre 50 et 65 ans. Le principal responsable étant le tabagisme, incriminé dans près de 9 cas sur 10. [2,10]

Le cancer du poumon, appelé aussi cancer bronchique ou néoplasie pulmonaire atteint, par définition, les cellules des bronches ou, plus rarement, les cellules qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Le processus pathologique entraîné par la prolifération anormale d'une cellule, suite à une mutation conduit alors à la formation d'une masse tumorale au niveau du poumon. [1]

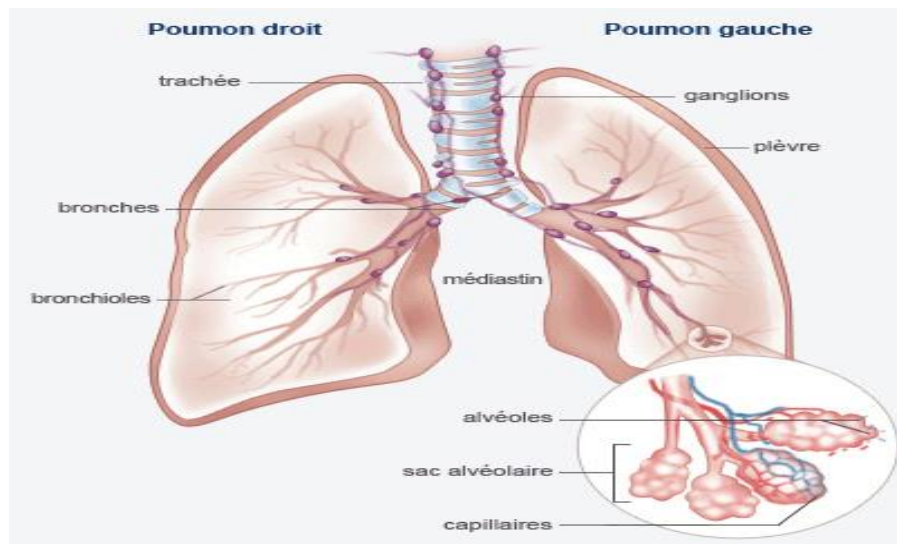


Figure n°1 : Schéma du poumon

II- Les deux types de cancers du poumon (CBPC et CBNPC) :

Il existe deux grands types de cancers broncho-pulmonaires : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) appelés ainsi d'après la taille des cellules observées en microscopie optique. 95% des tumeurs du poumon en font partie, mais il existe d'autres types de tumeurs malignes, plus rares (sarcomes, lymphomes). [3,4,5]

- Les CBPC représentent environ 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques. Il s'agit de tumeurs qui se développent à partir de cellules neuroendocrines, et souvent retrouvées au niveau hilair et médiastinal [6,7]. Ces cellules se multiplient rapidement et, d'emblée, il existe un risque de métastases.
- Les CBNPC représentent la forme histologique la plus fréquente avec environ 80 à 85% de l'ensemble des cancers bronchiques. Trois sous-types sont définis [8,9] :
 - l'adénocarcinome (40% des CBNPC), d'origine glandulaire, localisé préférentiellement en périphérie du poumon ;
 - le carcinome épidermoïde ou malpighien (40% des CBNPC), qui est une tumeur épithéliale dérivée des cellules basales bronchiques, de localisation en général proximale ;
 - le carcinome à grandes cellules (20% des CBNPC).

Le type histologique est déterminé par un examen anatomopathologique, posant ainsi le diagnostic. Celui ci doit être complété par un bilan d'extension.

La détermination du type histologique et du stade est importante pour le choix de la stratégie thérapeutique.

III- Facteur de risques : Tabac, Expositions professionnelles, Antécédents personnels et familiaux

1- Tabac :

Même si le cancer du poumon peut avoir des origines différentes, le tabac reste le principal responsable.

L'exposition au tabac est responsable d'environ 84 % des cancers du poumon. Ce risque concerne aussi l'entourage proche du tabagique (tabagisme passif).

Le tabagisme multiplie par 15 à 20 le risque de cancer du poumon par rapport à un non-fumeur. [11,13] et qui augmente avec l'ancienneté de la consommation tabagique.

2- Exposition professionnelle :

Les travailleurs exposés sur le long terme, à des substances cancérigènes telles que le nickel, le chrome, les goudrons, l'amiante, le radon et l'arsenic, présentent un risque accru de développer un cancer du poumon. [12]

3- Antécédents personnels et familiaux :

Les membres de la famille proche des personnes chez qui on a diagnostiqué un cancer du poumon ont une chance de 50 % de développer eux-mêmes un cancer du poumon, tous sexes confondus. Les personnes qui ont déjà eu un cancer du poumon auparavant sont également plus susceptibles d'en avoir à nouveau. [13]

IV- Symptômes du cancer du poumon :

Même si y'a pas de symptômes caractéristiques du cancer du poumon, un certain nombre de signes persistants doivent, en revanche, inciter à consulter :

- ✓ toux persistante sans cause apparente ;
- ✓ essoufflement persistant ;
- ✓ douleur au thorax ou des épaules, résistante aux antidouleurs;
- ✓ crachats sanglants ;
- ✓ infections pulmonaires fréquentes.

V- Diagnostic du cancer du poumon :

Le Diagnostic repose sur un examen clinique et une imagerie pulmonaire (radiographie, scanner, IRM), ce qui permet de déterminer l'état général du patient et de repérer une éventuelle tumeur.

La confirmation de la présence d'un cancer se fait par le biais d'une biopsie réalisée lors d'une fibroscopie bronchique. Ces biopsies permettront de prélever un fragment de la tumeur dont l'examen microscopique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et obtenir des informations sur le type de cancer « CBPC » ou « CBNPC ».

Le bilan d'extension, réalisé par imagerie, permet d'évaluer l'extension du cancer aux organes proches et/ou lointains, afin de déterminer les possibilités chirurgicales et les traitements médicaux les plus adaptés.[10]

VI- Les différentes options thérapeutiques :

On distingue les traitements locaux, ciblant précisément la tumeur (chirurgie, radiothérapie) et des traitements systémiques (chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapie). Ces derniers sont des traitements médicamenteux administrés par voie orale ou intraveineuse qui circulent dans l'ensemble du corps.

1- La chirurgie

L'objectif de la chirurgie est l'ablation de la masse tumorale et des ganglions lymphatiques situés à proximité. Il s'agit d'une intervention consistant à enlever soit la partie du lobe pulmonaire où s'est développée la tumeur (segmentectomie), le lobe entier (lobectomie), les deux lobes (bilobectomie), soit parfois tout le poumon (pneumectomie) selon le volume de la tumeur.[14,15]

En cas d'extension de la tumeur, il peut être nécessaire d'intervenir sur d'autres organes à proximité du poumon (péricarde, diaphragme, paroi thoracique...).

L'intervention nécessite une hospitalisation de plusieurs jours et ne peut être envisagée que lorsque la capacité respiratoire est compatible avec une exérèse et que le patient peut bénéficier d'une anesthésie générale.

La chirurgie peut être suivie d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie adjuvantes pour diminuer le risque de rechute.

2- La radiothérapie

Elle peut être proposée, à visée curative, dans les formes locales ou localement avancées lorsque la chirurgie ne peut être envisagée.

La radiothérapie repose sur l'irradiation de la zone tumorale par plusieurs rayons ionisants émis par une source radioactive. Ces rayons vont altérer l'ADN des cellules cancéreuses, provoquant leur destruction.

En pratique, la radiothérapie s'organise en une série de séances (cures) réalisées en ambulatoire. Une hospitalisation peut être envisagée si le patient est traité de manière concomitante par chimiothérapie et/ou si son état de santé le nécessite.[16,17]

3- Les traitements médicamenteux

3-1 La chimiothérapie conventionnelle :

La chimiothérapie agit en perturbant la division des cellules en empêchant leur multiplication. Les molécules de chimiothérapie sont appelés ainsi «cytotoxiques».

La chimiothérapie peut reposer sur l'association de plusieurs molécules, dont le choix du dosage, de la durée totale du traitement et du rythme d'administration seront déterminés au cas par cas, en fonction des particularités du cancer, de l'état de santé du patient, ainsi que sa capacité à tolérer le traitement.

Il existe plusieurs variabilités dans l'administration des chimiothérapies :

- ✓ Elles sont dites néoadjuvantes si réalisées avant la chirurgie ou la radiothérapie, et dont le but est de guérir le patient.
- ✓ Elles sont dites adjuvantes si réalisées en post chirurgie ou post radiothérapie et dont le but est de guérir le patient.
- ✓ Elles sont dites palliatives, lorsque le but est de contrôler la maladie, le plus longtemps possible, et que le patient est atteint de métastases.

L'administration de la chimiothérapie se fait par perfusion, elle est généralement réalisée en hôpital de jour (HDJ) ou lors d'une hospitalisation en ambulatoire. Pour faciliter l'administration de la chimiothérapie et épargner les veines périphériques, la pose d'une chambre implantable percutanée est recommandée. [18,19]

3-2 Les thérapies ciblées:

a- Les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK)

Les ITK bloquent l'activité d'une famille d'enzymes impliquées dans la multiplication des cellules cancéreuses qui présentent parfois des anomalies génétiques particulières. La cellule tumorale dépend de cette voie de signalisation pour proliférer, ceci implique que le blocage de cette voie permet de bloquer la multiplication des cellules tumorales. Par ailleurs, les ITK ne sont efficaces que chez les patients porteurs de cette anomalie moléculaire sur cette voie de signalisation.

Ainsi, chez tout patient présentant un CBNPC métastatique non épidermoïde, une recherche de «biomarqueurs», c'est-à-dire d'anomalies moléculaires ciblables par les ITK, est systématiquement réalisée pour faire bénéficier le patient du traitement le plus adapté. Les cellules cancéreuses peuvent, avec le temps, développer des mécanismes de résistance de nature à imposer de changer de traitement. Ces traitements doivent être poursuivis tant qu'ils sont efficaces et bien tolérés. [20,21,22]

- Les mutations EGFR :

Elles sont les plus fréquentes des anomalies identifiées dans le CBNPC. Elles toucheraient 11 % des personnes ayant un CBNPC. Le gène muté code pour un récepteur à la surface de la cellule EGFR agissant sur une tyrosine kinase impliquée dans la multiplication de la cellule. Il existe différentes mutations du gène EGFR, la plus fréquente (90 % des cas) rend les cellules cancéreuses particulièrement sensibles aux thérapies ciblées anti-EGFR. [26,27]

On distingue comme anti-EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib, osimertinib

- Les translocations ALK :

Elles sont retrouvées dans 5 % des CBNPC. La translocation la plus courante entraîne la production d'une protéine qui va activer une enzyme de type kinase. C'est cette protéine qui est visée par les thérapies ciblées « anti-ALK » indiquées en cas de translocation ALK. [26]

On distingue comme anti-ALK : crizotinib, ceritinib

b- Les anti-VEGF (bevacizumab) :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-VEGF qui inhibe la liaison du VEGF avec ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales. En neutralisant les effets biologiques du VEGF (angiogénèse, vasculogénèse), le bevacizumab permet de faire régresser une partie des vaisseaux tumoraux et d'empêcher la formation de nouveaux, permettant ainsi d'inhiber la croissance tumorale et la progression métastatique [23,24,25].

Le bevacizumab a une AMM en association à une bi-chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le CBNPC non épidermoïde avancé et non opérable, métastatique ou en rechute.

3-3 L'immunothérapie :

L'immunothérapie est devenue un standard de prise en charge dans les cancers du poumon de stade avancé ou métastatique. Elle est utilisée seule après une chimiothérapie ou en association.

L'immunothérapie consiste à stimuler le système immunitaire pour qu'il détruise les cellules tumorales, il s'agit d'empêcher les cellules tumorales de se « cacher » du système immunitaire. Pour cela, il faut pouvoir cibler les voies de signalisation qui permettent cet échappement, avec des inhibiteurs de checkpoints immunologiques.

Les cellules immunitaires (lymphocytes) ainsi stimulées par le traitement d'immunothérapie ne sont plus inactivées par les cellules cancéreuses et peuvent ainsi les détruire. [31,32]

a- Efficacité de l'immunothérapie

L'efficacité de l'immunothérapie n'est plus à démontrer aujourd'hui. En effet, l'un de ses principaux avantages est son efficacité potentielle sur un grand nombre de patients souffrant d'une pathologie broncho-pulmonaire. Elle concerne effectivement la population des fumeurs qui représente 80% des malades atteints d'un cancer du poumon.

L'immunothérapie est également efficace chez 40% des malades ayant reçu leur traitement en première ligne, à condition que leurs cellules cancéreuses expriment un fort taux de protéines de PD-L1.[33]

b- Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire : les anticorps monoclonaux anti PD-1 et anti PD-L1

Les anti-checkpoints permettent de renverser l'immunosuppression induite par la tumeur. Ce sont des anticorps monoclonaux synthétiques qui vont permettre d'atteindre leurs cibles et de bloquer certains mécanismes de résistance de la tumeur. C'est ainsi qu'on a vu se développer des anticorps monoclonaux ou anti PD-1/PD-L1.

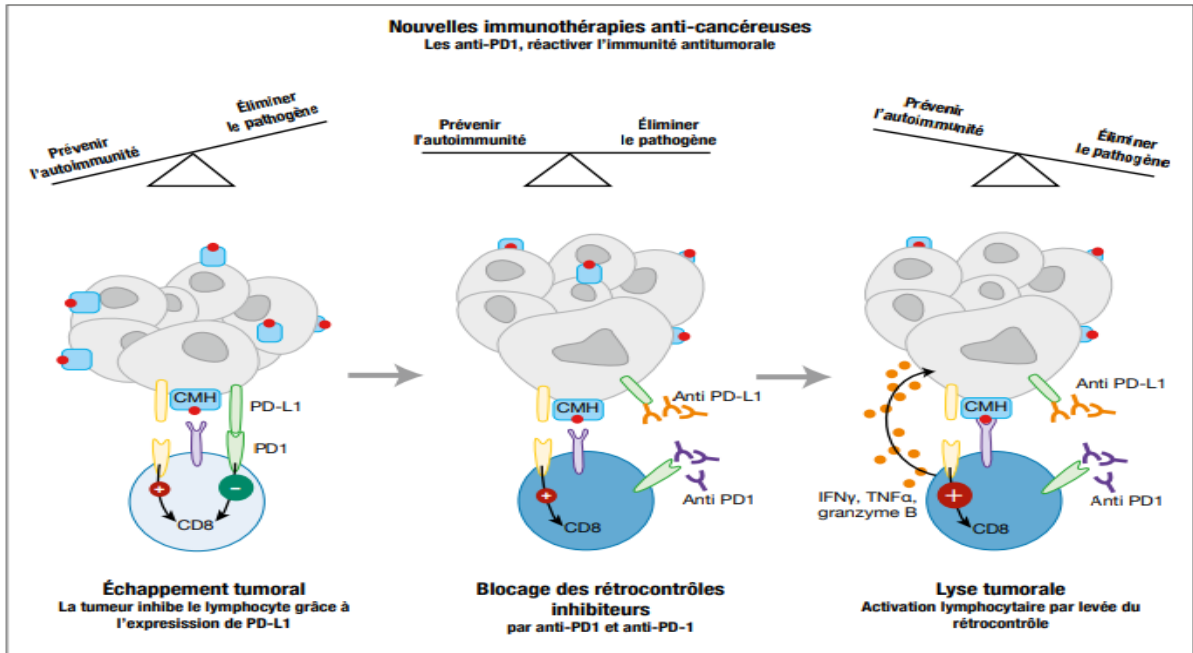


Figure n°2 : Mode d'action des anti-PD-1/PD-L1.

Le checkpoint immunologique PD-1 est actuellement une cible majeure dans le traitement du CBNPC. En effet, les voies de signalisation du récepteur PD-1 sont impliquées dans la capacité de différents types de tumeurs à échapper au système immunitaire, en particulier dans le CBNPC. Dans des modèles pré-cliniques, l'inhibition des interactions entre PD-1 et PD-L1 stimule une activité immunitaire anti-tumorale in vitro.

Ces inhibiteurs sont des anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse et ciblant soit PD-1, soit son ligand PD-L1.

- Anticorps monoclonaux **anti PD-1** : pembrolizumab (Keytruda® , MSD)
- Anticorps monoclonaux **anti PD-L1** : atézolizumab (Tecentriq® , Roche)

***Pembrolizumab :**

Le pembrolizumab a l'AMM en monothérapie dans le traitement de première ligne des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 au seuil $\geq 50\%$, sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK. [28,29]

En monothérapie, sa supériorité a été prouvée par rapport à une bithérapie à base de sels de platine en termes de SSP et de SG chez des patients dont l'expression tumorale de PD-L1 est supérieure ou égale à 50%.

Son statut de tolérance est meilleur que celui de la chimiothérapie à base de sels de platine.

***Atezolizumab :**

L'atezolizumab a l'AMM dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.[30]

DEUXIEME PARTIE:
PARTIE PRATIQUE

I- Objectifs :

Bien qu'ayant des indications dans le traitement de plusieurs types de cancers, l'atezolizumab et le pembrolizumab sont des immunothérapies très majoritairement utilisées, au sein de l'HMIMV, dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique.

Partant de ce constat, il nous a paru intéressant de faire un état des lieux de l'utilisation des anti PD-1/PDL1 dans le cancer du poumon au sein de notre établissement.

Pour se faire, nous avons cherché à décrire la population ayant reçu une immunothérapie comprenant un anti PD-1 ou un anti-PD-L1 pour la prise en charge d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, et d'obtenir des données de survie qui seront comparées à celles d'une population traitée par chimiothérapie.

II- Matériel et méthodes

1- Matériel d'étude

1-1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective de la population de patients pris en charge pour un CBNPC métastatique et ayant reçu un traitement par immunothérapie au sein de l'HMIMV, entre mars 2019 et octobre 2021.

Les deux immunothérapies objet de notre étude sont:

- ❖ **Pembrolizumab** (anticorps anti-PD-1)
- ❖ **Atezolizumab** (anticorps anti-PD-L1)

→ Ce sont des anticorps monoclonaux **non encore remboursables** par l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie mais dont bénéficient les patients mutualistes des Forces Armées Royales.

1-2 Sélection des patients:

Critères d'inclusion :

Les cas inclus dans notre étude sont des patients ayant un cancer broncho-pulmonaire primitif confirmé histologiquement et ayant reçu au moins une injection d'immunothérapie comprenant un anti PD-1 ou PD-L1.

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- ✓ Les patients porteurs de tumeurs suspectes d'être secondaires.
- ✓ Les dossiers incomplets.
- ✓ Les patients suivis en dehors de notre établissement.

2- Méthode d'étude

2-1 Recueil des données:

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté le registre hospitalier du service d'Oncologie médicale de l'HMIMV de Rabat et nous avons analysé les dossiers médicaux des patients hospitalisés au service durant la période de mars 2019 à octobre 2021.

2-2 Fiche d'exploitation :

Les données recueillies à partir des dossiers médicaux ont été notées sur une fiche d'exploitation exhaustive (voir Annexes) et enregistrées dans une base de données Excel.

Elles comprenaient :

- Age
- Sexe
- Tabagisme
- Fréquence tabagisme
- Type histologique du cancer (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à petites cellules)
 - Date du début de l'immunothérapie/ chimiothérapie.
 - Circonstance de découverte (Signes respiratoires, signes d'extensions,...)
 - Localisations métastatiques (Osseuse, pulmonaire, hépatique, ganglionnaire, pleurale, cérébrale)
 - Statut PDL1
 - Etat général ou Performans Statuts (PS)
 - Nature du traitement (Immunothérapie, chimiothérapie)
 - Protocole adopté
 - Nombre de cycles
 - Date des dernières nouvelles
 - Etat aux dernières nouvelles (Stable, amélioration, progression)
 - Effets indésirables et complications possibles (Nausées-vomissement, Rash cutané, diarrhée, neuropathie, myscite, dysthyroïdie, syndrome mains-pieds)

2-3 Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de Microsoft Office Excel et du logiciel IBM SPSS STATISTICS version 28.0.0.0. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$ pour tous les tests statistiques réalisés.

- La durée du traitement correspond au délai entre la première et la dernière injection.
- La fréquence de chaque effet indésirable a été calculée en divisant le nombre de patients ayant présenté cet effet indésirable par le nombre total de patients (n=60).

- Le recul médian a été calculé selon la méthode de Kaplan-Meier inversée.

- Le taux de réponse objective est défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse partielle (stabilité ou amélioration). Le taux de réponse objective est calculé en faisant le rapport du nombre de patients en réponse sur le nombre total de patient du groupe considéré.

- Données de survie calculées :

- La survie sans progression (SSP) correspond au temps écoulé entre la date de la première administration (C1J1) et la date de progression avérée. Elle est égale à la durée de traitement (délai jusqu'à l'interruption de la ligne) lorsque le motif d'interruption est une progression. Pour les patients toujours en cours de traitement par immunothérapie au moment de l'analyse, le calcul de la SSP a été réalisé avec la date de dernières nouvelles.

- La SSP a été comparée dans 2 sous-groupes avec un test du Chi2 :

- *Immunothérapie versus Chimiothérapie.

- *Atezolizumab versus pembrolizumab.

III- Résultats

1- Données épidémiologiques

30 patients des 60 inclus dans notre étude (50%) avaient reçu l'immunothérapie avec 20 patients pour le pembrolizumab (66,66%) et 10 patients pour l'atezolizumab (33,33%).

PROTOCOLE ADOPTE	NOMBRE DE PATIENTS
Pembrolizumab	20
Atezolizumab	10
Chimiothérapie	30

Tableau n°1 : Proportion des patients par type de protocole adopté

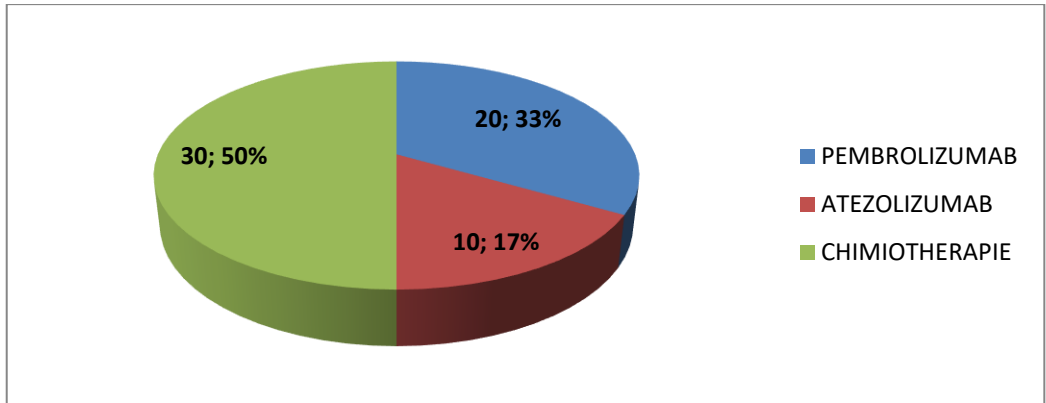


Figure n°3 : Proportion des patients par type de protocole adopté

1-1 Âge :

L'âge a été défini comme l'âge du patient lors du C1J1.

Plus d'un tiers des patients avaient entre 60 et 70 ans au moment de leur première cure.

La moyenne était de 61 ans.

TRANCHE D'AGE	NOMBRE DE PATIENTS
40 à 49 ans	7
50 à 59 ans	20
60 à 69 ans	24
70 à 79 ans	9

Tableau n°2 : Proportion des patients par tranche d'âge

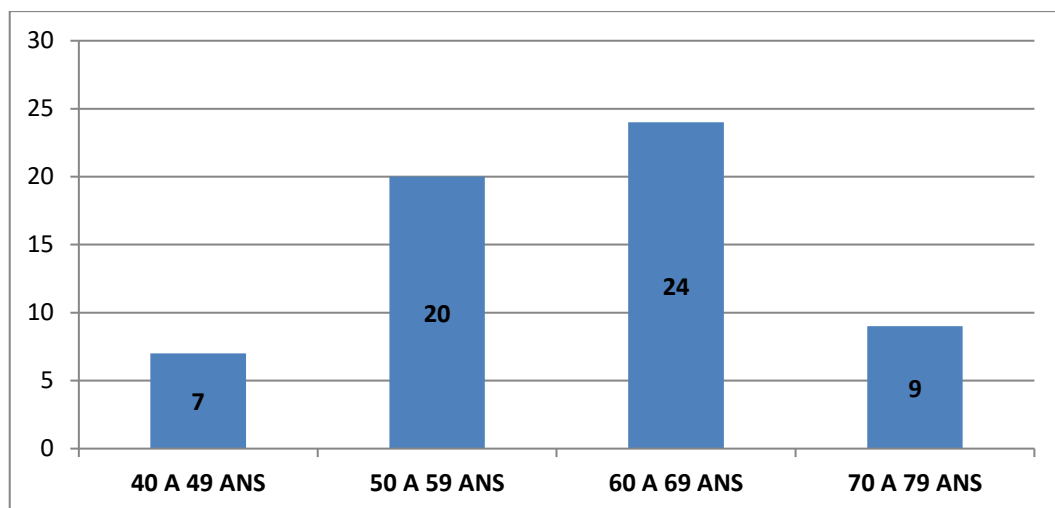


Figure n°4 : Proportion des patients par tranche d'âge

1-2 Sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 83,33% soit 50 hommes, contre 16,66% soit 10 femmes avec un sexe-ratio calculé à 5.

	EFFECTIF	POURCENTAGE
Homme	50	83,33
Femme	10	16,66

Tableau n°3 : Répartition des patients selon leur genre

1-3 Statut fumeur :

Sur les 60 patients inclus dans notre étude, 50 avaient des antécédents de tabagisme (83,33 %), 10 n'en avaient pas (16,66 %).

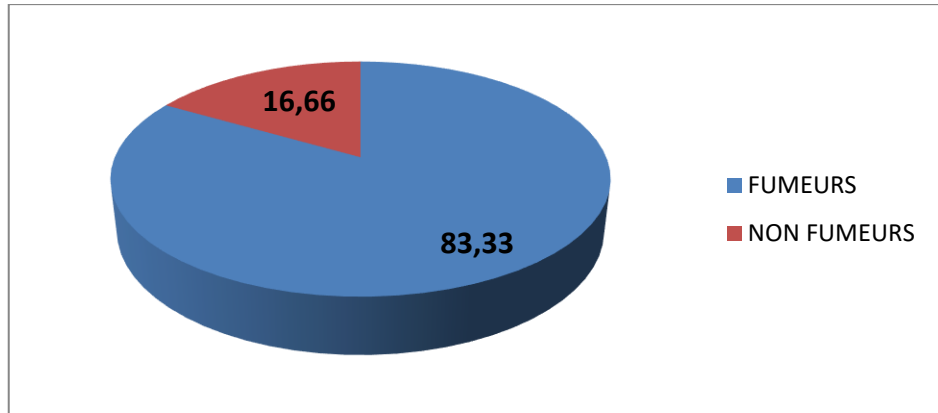


Figure n°5 : Proportion des patients fumeurs et non fumeurs

La consommation tabagique a été évaluée en cigarettes-jour. Dans la population de fumeurs, plus de 46% avait une fréquence de tabagisme supérieure à 20 cigarettes/jour contre seulement 4% qui fumait moins de 10 cigarettes/jour.

	EFFECTIF	POURCENTAGE
SUP A 20/J	28	46%
10 A 19/J	20	33%
<10/J	2	4%
NON FUMEUR	10	17%

Tableau n°4 : Répartition des patients selon la consommation tabagique

2- Données cliniques

2-1 Etat général ou Performans Statuts (P.S) :

Plus de 60% des patients avaient un PS de 1 au C1J1. Les 40 % restant avaient un score supérieur ou égal à 2.

PS AU C1J1	NOMBRE DE PATIENTS
1	36
2	24

Tableau n°5 : Nombre de patients en fonction du PS en début du traitement

SCORE	DESCRIPTION
1	Patient restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulateur, capable de supporter une activité sédentaire ou sans contraintes physiques importantes
2	Patient ambulateur, capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de d'exercer la moindre activité. Alité ou au fauteuil moins de 50% de la journée.

Tableau n°6 : Détermination du Performans Statut (P.S)

2-2 Les circonstances de découverte :

Les facteurs ayant motivés la consultation étaient majoritairement l'association des signes respiratoires (96,66%) et ceux de l'extension locorégionale chez 90% des patients, suivi par l'amaigrissement chez 6,66%.

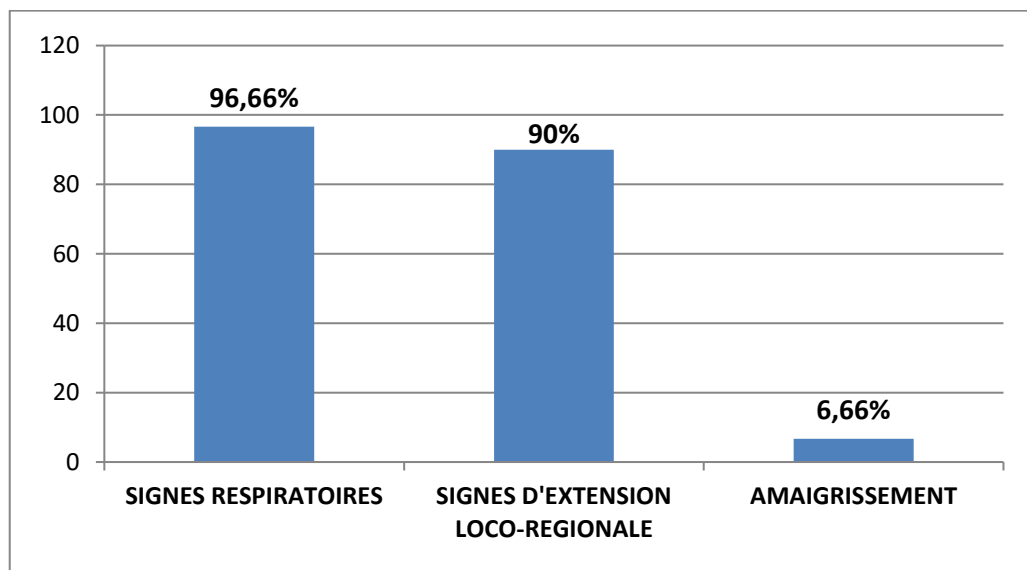


Figure n°6 : Circonstances de découverte chez les patients atteints de CBP

2-3 Métastases :

Tous les patients inclus dans notre étude présentaient une pathologie métastatique, respectant l'AMM et les critères d'inclusion. Presque la majorité des patients présentaient des métastases pulmonaires (95%) et/ou osseuses (53,33%). On retrouvait des métastases ganglionnaires chez près de la moitié des patients (50%), 38,33% des patients présentaient des localisations hépatiques, 11,66% pleurales et 10% cérébrales.

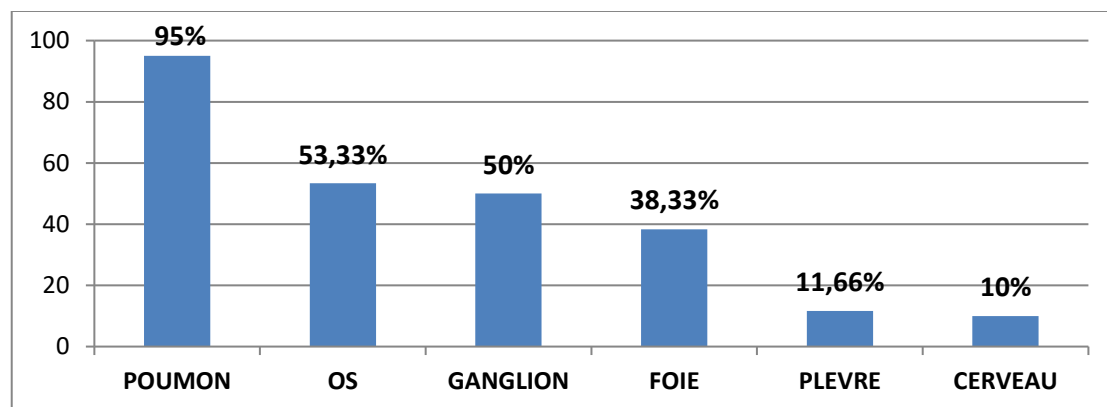


Figure n°7 : Fréquence des sites métastatiques

NOMBRE DE SITES METASTATIQUES	NOMBRE DE PATIENTS
1	6
2	15
3	37
4	2

Tableau n°7 : Nombre de patients en fonction du nombre de sites métastatiques.

En moyenne, 3 sites métastatiques étaient retrouvés par patient à l'inclusion, la médiane était de 2,5 sites métastatiques.

3- Données anatomo-pathologiques

3-1 Type histologique :

Sur 60 patients, 19 présentaient un carcinome bronchique à petites cellules (31.66%) et 16 un CBNPC épidermoïde (26.66%). L'adénocarcinome, étant le plus fréquemment diagnostiqué, est donc la forme majoritairement retrouvée dans cette étude, avec 41.66% des cas. Cette population est plus ou moins représentative des données décrites dans la population générale où on observe 40% d'adénocarcinomes, 40% de formes épidermoïdes et 20% de formes à petites cellules.

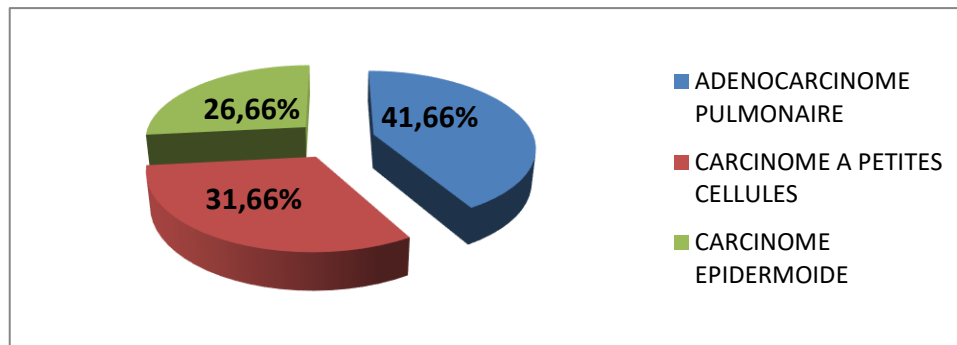


Figure n°8: Proportion de patients en fonction du type histologique

3-2 Statut PD-L1 :

La recherche du statut PD-L1 était positive chez tous les patients devant être traités par pembrolizumab et atezolizumab, avec un score de proportion tumorale $\geq 1\%$, ce qui est conforme à l'AMM.

Pour l'ensemble de la cohorte (n=60) et indépendamment du protocole utilisé, 50 patients (83%) avaient un statut PD-L1 inférieur ou égal à 50% alors que les 10 patients (17%) présentaient un taux de proportion tumoral supérieur ou égal à 50% (forts expresseurs).

NOMBRE DE PATIENTS	STATUT PDL1
50	≤50%
10	≥50%

Tableau n°8: Nombre de patients en fonction du statut PDL1

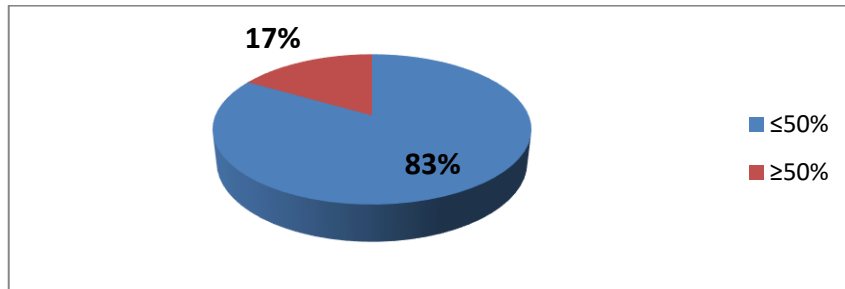


Figure n°9: Proportion de patients en fonction du statut PDL1

4- Tolérance

29 effets indésirables ont été retrouvés dans les dossiers médicaux des patients traités par immunothérapie, (90%) possédaient un grade allant de 1 à 2, et (10%) étaient non gradés, ce qui confirme la bonne tolérance des immunothérapies.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées-vomissements (26,66%), diarrhée (26,66%), rash cutané (23,33%) et musculite (13,33%).

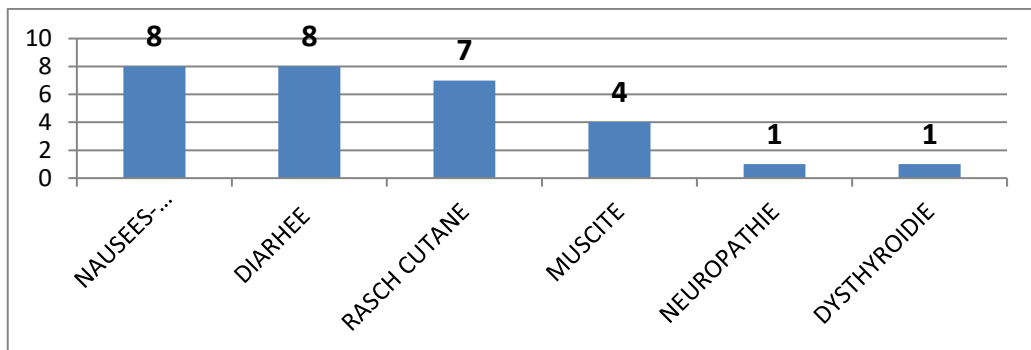


Figure n°10 : Proportion des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par immunothérapie

5- Réponse tumorale

5-1 Réponse dissociée du protocole utilisé :

La réponse tumorale renseignée dans notre base de données correspond à la meilleure réponse observée pour chaque patient.

Pour l'ensemble de la cohorte (n=60), qu'ils soient traités par immunothérapie ou chimiothérapie, 17% des patients ont présenté une réponse tumorale objective, 45% ont présenté une stabilité et 38% ont présenté des signes de progression. Ainsi on observe une réponse ou une stabilité chez plus de la moitié des patients (62%).

REPOSE TUMORALE	NOMBRE DE PATIENTS
AMELIORATION	10
STABILITE	27
PROGRESSION	23

Tableau n°9: Nombre de patients selon la réponse tumorale

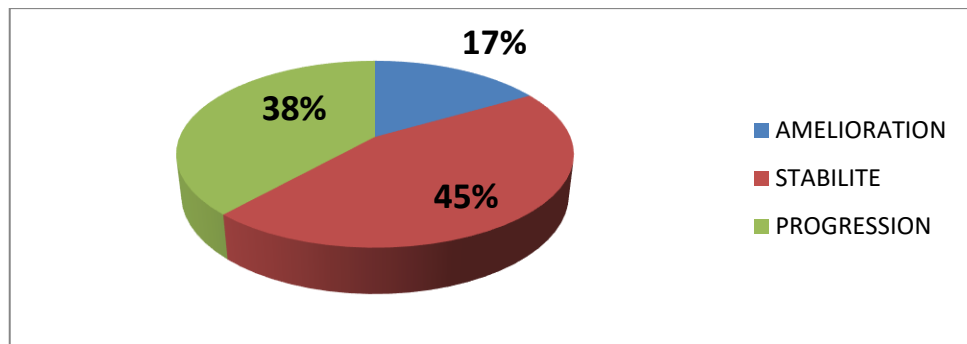


Figure n°11 : Pourcentage de la réponse tumorale chez les patients traités par immunothérapie et chimiothérapie

5-2 Réponse associée au protocole utilisé :

➤ Immunothérapie :

Parmi les 30 patients traités par immunothérapie, 20 patients avaient reçu du pembrolizumab et 10 l'atezolizumab.

IMMUNOTHERAPIE	NOMBRE DE PATIENTS
Pembrolizumab	20
Atezolizumab	10

Tableau n°10: Nombre de patients selon le type d'immunothérapie reçue

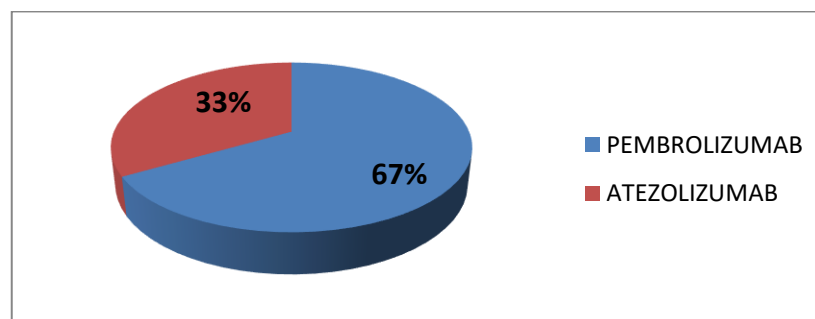


Figure n°12: Pourcentage des patients en fonction du type d'immunothérapie reçue

On observe des taux de réponse objective différents en fonction de la molécule reçue. Le meilleur taux de survie a été obtenu dans le groupe ayant reçu l'atezolizumab par rapport au groupe sous pembrolizumab, malgré l'effectif très réduit des patients traités par immunothérapie.

TYPE D'IMMUNOTHERAPIE	NOMBRE DE PATIENTS REPONDEURS	TAUX DE REPONSE OBJECTIVE
Pembrolizumab (n=20)	6	30%
Atezolizumab (n=10)	4	40%

Tableau n°11: Taux de réponse objective en fonction du type d'immunothérapie reçue

➤ **Chimiothérapie :**

Parmi les 30 patients traités par chimiothérapie, 33,33% ont présenté une stabilité et 66,66% ont présenté des signes de progression.

REPONSE TUMORALE	NOMBRE DE PATIENTS
AMELIORATION	0
STABILITE	10
PROGRESSION	20

Tableau n°12: Nombre de patients selon la réponse tumorale à la chimiothérapie

Ci-dessous, un récapitulatif de l'état aux dernières nouvelles (progression, stabilité et amélioration) des patients traités par immunothérapie (pembrolizumab, atezolizumab) versus chimiothérapie.

PROTOCOLE ADOPTE		ETAT AUX DERNIERES NOUVELLES					
		Progression		Stabilité		Amélioration	
IMMUNOTHERAPIE	Pembrolizumab (n=20)	2	10%	12	56,66%	6	33,33%
	Atezolizumab (n=10)	1		5		4	
CHIMIOOTHERAPIE (n=30)		20	66,66%	10	33,33%	0	0%

Tableau n°13: Récapitulatif de l'état aux dernières nouvelles des patients traités par immunothérapie versus chimiothérapie

5-3 Réponse positive à l'immunothérapie en fonction du statut PD-L1 :

La réponse positive (amélioration) à l'immunothérapie en fonction du statut PD-L1 est de 20% chez les patients avec un seuil de positivité du PD-L1 $\leq 5\%$ contre 13,33% chez les patients avec un seuil de positivité du PD-L1 $\geq 5\%$.

NOMBRE DE PATIENTS	STATUT PD-L1	REPONSE POSITIVE (AMELIORATION)
20	≤50%	20%
10	≥50%	13,33%

Tableau n°14: Réponse positive des patients traités par immunothérapie
En fonction du statut PD-L1

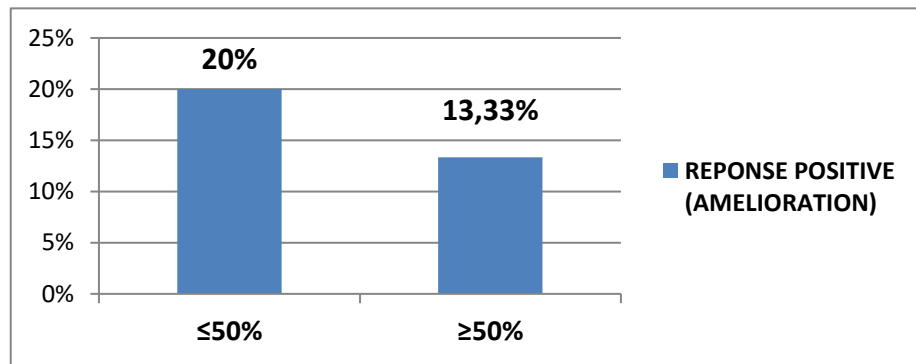


Figure n°13: Réponse positive des patients traités par immunothérapie
En fonction du statut PD-L1

6- Données de survie : étude de la survie sans progression

L'ensemble des données est rassemblé en tableaux disponibles au niveau des annexes.

Pour l'ensemble de la cohorte (n=60), et pour tous protocoles confondus (immunothérapie, chimiothérapie), la médiane de la survie sans progression (SSP) est de 8 mois avec un IC à 95% de [6,5 – 9,5].

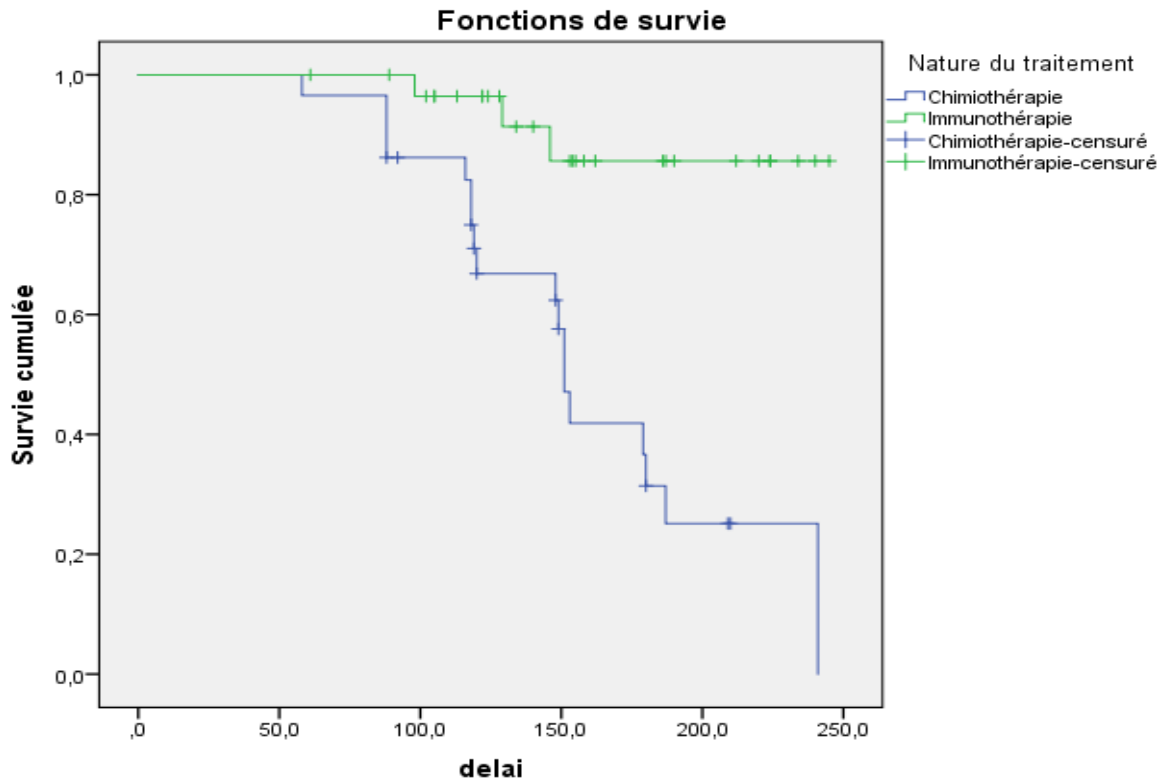


Figure n°14: Courbe de survie sans progression (tous critères confondus)

• **Survie Sans Progression Vs médicament reçu :**

Nous avons individualisé les courbes de survie en fonction du protocole administré.

Globalement il existe une différence statistiquement significative en termes de survie sans progression ($p=0,01$) entre les 3 groupes de protocoles administrés : pembrolizumab, atezolizumab et chimiothérapie.

La meilleure SSP a été observée dans le groupe pembrolizumab avec une moyenne de SSP de 7,6 mois et un IC à 95% de [6,8 – 8,3], la moins bonne dans le groupe de chimiothérapie avec une moyenne de SSP de 5,42 mois et un IC à 95% de [4,6 – 6,2]. Le groupe traité par atezolizumab présente une SSP intermédiaire avec une moyenne de 7 mois et un IC à 95% de [6,3 – 7,8].

Il est à noter que l'effectif très faible des patients traités par atezolizumab n'a pas permis de réaliser une courbe fiable (n=10).

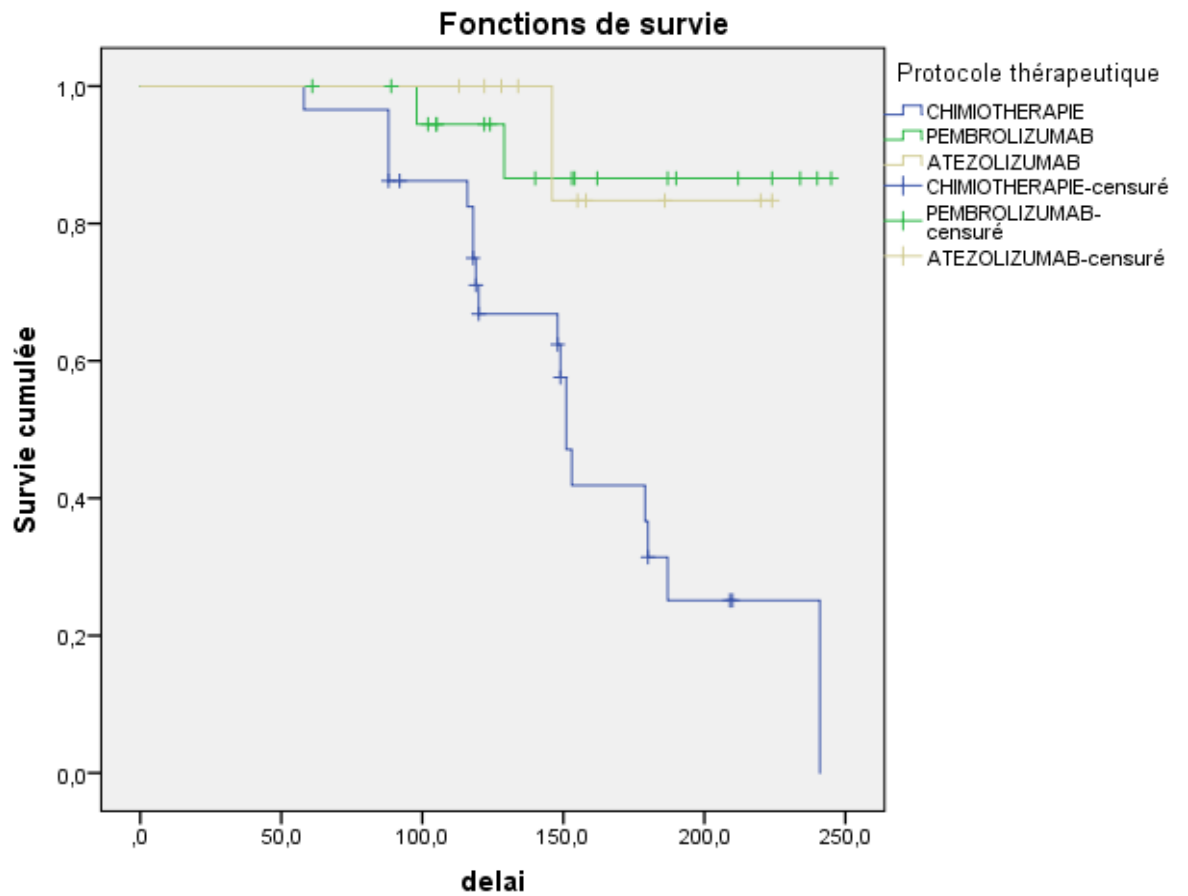


Figure n°15: Courbe de survie sans progression en fonction du type de protocole administré.

IV- Discussion

Notre étude porte sur l'analyse d'une population de 60 patients atteints de cancer bronchique ayant reçu un traitement par chimiothérapie et une immunothérapie anti PD-1 ou anti PD-L1.

La tranche d'âge la plus représentée était de 60 à 69 ans avec une prédominance masculine (83%) et un statut fumeur positif de 83% avec une fréquence de tabagisme supérieure à 20 cigarettes/jour chez 46% des patients inclus dans notre étude.

Conformément à l'AMM, l'immunothérapie (pembrolizumab et atezolizumab) a été administrée pour le traitement d'un CBNPC métastatique chez des patients ayant une recherche du statut PD-L1 positive avec un score de proportion tumorale $\geq 1\%$ et présentant un PS supérieur ou égal à 1 à l'inclusion.

Les facteurs ayant motivés la consultation étaient majoritairement l'association des signes respiratoires et ceux de l'extension locorégionale chez des patients avec une fréquence respective de 96% et 90%.

Tous les patients inclus dans notre étude présentaient une pathologie métastatique, respectant l'AMM et les critères d'inclusion. En moyenne, 3 sites métastatiques étaient retrouvés par patient à l'inclusion, la médiane était de 2,5 sites métastatiques.

L'adénocarcinome, étant le plus fréquemment diagnostiqué chez les patients, est donc la forme majoritairement retrouvée dans cette étude, ce qui est plus ou moins représentatif des données décrites dans la population générale.

La tolérance a été évaluée, 90% des patients présentaient des effets indésirables avec un grade allant de 1 à 2, ce qui confirme la bonne tolérance des immunothérapies. Les nausées-vomissements, la diarrhée et le rash cutané sont les évènements indésirables les plus fréquents. Comme dans la littérature, des évènements indésirables dits « spécifiques », de type immunologiques sont observés (diarrhée, dysthyroïdie, éruption cutanée,

polyarthrite, pneumopathie et néphrite interstitielle). L'incidence des événements indésirables de grade 1 à 2 était la plus élevée (90%).

Nous avons enregistré une absence d'incidence des événements indésirables de grade 3 ce qui n'est pas conforme aux résultats de l'étude CHECKMATE-017 qui retrouvait une incidence de 7% ; dans d'autres études en revanche l'incidence est plus élevée, avec des valeurs entre 9,5% à 17% (CHECKMATE-063, CHECKMATE-057, KEYNOTE-001, KEYNOTE-010...). Cette différence est liée à une sous-estimation de l'incidence des effets indésirables, dû au caractère rétrospectif de l'étude et au manque de traçabilité dans les dossiers patients., mais elle peut également s'expliquer par une meilleure gestion de la prise en charge des toxicités des immunothérapies. Il est à noter que les immunothérapies anti-PD-1/PD-L1 sont généralement bien tolérées comme cela a été décrit dans différentes études.

Nous avons ensuite observé le taux de réponse objective pour l'ensemble de la cohorte et dans plusieurs sous-groupes. Les faibles effectifs ne permettant pas une analyse statistique significative, ces données sont simplement descriptives. Pour l'ensemble de la cohorte (n=60), et pour tous protocoles confondus (immunothérapie, chimiothérapie), la médiane de la survie sans progression (SSP) est de 8 mois avec un IC à 95% de [6,5 – 9,5]. Des valeurs moins élevées sont retrouvées dans différentes études : dans CHECKMATE-017 la médiane de survie sans progression était de 3,5 mois.

Nous avons ensuite comparé les groupes en fonction du médicament reçu en individualisant les courbes de survie. Globalement, il existe une différence statistiquement significative en termes de survie sans progression (p=0,01) entre les 3 groupes de protocoles administrés : pembrolizumab, atezolizumab et chimiothérapie.

La meilleure SSP a été observée dans le groupe pembrolizumab avec une moyenne de SSP de 7,6 mois et un IC à 95% de [6,8 – 8,3], la moins bonne dans le groupe de chimiothérapie avec une moyenne de SSP de 5,42 mois et un IC à 95% de [4,6 – 6,2].

Le groupe traité par atezolizumab présente une SSP intermédiaire avec une moyenne de 7 mois et un IC à 95% de [6,3 – 7,8]. Il est à noter que l'effectif très faible des patients traité par atezolizumab n'a pas permis de réaliser une courbe fiable (n=10).

L'étude KEYNOTE-010 a évalué le pembrolizumab versus docétaxel dans les CBNPC pour des tumeurs positives pour PD-L1, avec un seuil de positivité de 1%. Cette étude a démontré un gain de survie par rapport au docétaxel. [37]

L'étude KEYNOTE-024 a comparé l'efficacité du pembrolizumab au traitement conventionnel (chimiothérapie à base de sel de platine) en première ligne chez des patients qui ont un CBNPC avancé ayant une forte expression de PD-L1 ($\geq 50\%$). La survie sans progression (SSP) était significativement plus élevée dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (10,3 vs 6 mois). [36]

L'étude de phase III (OAK) montre que l'atezolizumab, un inhibiteur de PD-L1, offre un avantage significatif en terme de survie par rapport à la chimiothérapie, indépendamment du statut PD-L1, dans le CBNPC. [34, 35]

Nous avons cherché à comparer la SSP des groupes en fonction de l'expression tumorale du marqueur PD-L1. Il n'existe pas de valeur prédictive du bénéfice en terme de survie ou bien de taux de réponse objective et ce quel que soit le seuil de positivité du PD-L1 ($\leq 5\%$ ou $\geq 5\%$). Ces résultats rappellent ceux de l'étude CHECKMATE-017. D'autres études suggèrent au contraire une corrélation entre l'efficacité et l'expression du marqueur PD-L1. Mais le manque de standardisation entre les différentes études rend très difficile la comparaison de l'expression de PD-L1 : choix du seuil de positivité, choix de la technique, type et lieu de prélèvement ou encore type de cellules testées. De plus, le seuil de positivité du PD-L1 pourrait évoluer au cours de la progression tumorale et varier selon la localisation.

Le taux de réponse objective observé est de 33%, toute immunothérapie confondue. Ce résultat est supérieur aux taux de réponse objective observés dans les essais comme CHECKMATE-017, CHECKMATE-057 ou KEYNOTE-010 (respectivement 20%, 19% et 18%). Toutefois, nos résultats intègrent différents critères, tous confondus (toutes lignes, tous scores PS) ce qui peut présenter des biais.

CONCLUSION

En conclusion, les inhibiteurs de PD1 et PD-L1 ont placé l'immunothérapie anti-cancéreuse au centre du traitement du cancer du poumon.

Si ce travail nous a permis de faire le point sur l'impact positif de l'immunothérapie, par l'utilisation des anti-PD-1/PD-L1, dans la prise en charge du cancer du poumon au sein de notre établissement, il présente toutefois certaines limites : l'effectif très faible des patients inclus dans l'étude n'a pas permis de réaliser des courbes fiables et le recueil des données se heurtait parfois à un manque d'informations disponibles dans le dossier patient vu le caractère rétrospectif de l'étude d'où la nécessité de disposer de comptes rendus précis et exhaustifs.

Le coût élevé de l'immunothérapie exige une utilisation efficiente, de plus, tous les patients n'en tirent pas le même bénéfice. Il est donc nécessaire d'identifier des facteurs prédictifs de réponse. Par ailleurs, le marqueur PD-L1, le seul utilisé actuellement en routine, semble présenter certaines limites. Il conviendra alors, à l'avenir, de définir sa pertinence et de le combiner à d'autres marqueurs. Des études suggèrent que l'expression de PD-L1 combinée à la charge mutationnelle tumorale constitue un facteur prédictif d'efficacité des anti PD-1/PD-L1. [38,39] Ainsi, l'étude de marqueurs moléculaires va être particulièrement importante pour orienter la stratégie thérapeutique de façon pertinente et efficiente.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116004>.
- [2] Évolution et révolution dans la prise en charge systémique des cancers du poumon. La nouvelle place des immunothérapies ;Revue des maladies respiratoires 2018, 35, 101-102
- [3] Donnadiou N, Paesmans M, Sculier JP. Chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules. Méta-analyse de la littérature en fonction de l'extension de la maladie. Rev Mal Respir 1991;8:197—204.
- [4] NSCLC meta-analyses collaborative group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26:4617—25
- [5] « Les tumeurs du poumon - Cancer du poumon | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur:<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon>.
- [6] D. Planchard et C. Le Péchoux, « Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment », Eur. J. Cancer, vol. 47, p. S272-S283, sept. 2011.
- [7] « Cancers à petites cellules - Les tumeurs du poumon | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Lestumeurs-du-poumon/Cancers-a-petites-cellules>.
- [8] INCa, « Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP ». mars-2015.
- [9] « Cancers non à petites cellules - Les tumeurs du poumon | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-dupoumon/Les-tumeurs-du-poumon/Cancers-non-a-petites-cellules>.
- [10] «Mieux connaître le poumon». [En ligne]. Disponible sur : www.liguecancer.net/article/54_cancer-du-poumon.
- [11] « Cancer du poumon » [En ligne]. Disponible sur www.cancer-environnement.fr/83-Poumon.ce.aspx

[12] Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : étude rétrospective de l'utilisation des anti PD-1/PD-L1 au sein d'un Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

[13] Quels sont les facteurs de risque du cancer du poumon? Division de la prévention et du contrôle du cancer,Centers for Disease Control and Prevention [En ligne]. Disponible sur www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm

[14] European Society for Medical Oncology. Qu'est-ce que le cancer du poumon non à petites cellules ? Edition 2017.

[15] OncoLogiK. Référentiel Cancer Bronchique Non à Petites Cellules. 12/10/2018

[16] Institut National du Cancer. Radiothérapie du cancer du poumon : les techniques de traitement.

[17] Institut National du Cancer. La radiothérapie du cancer du poumon en pratique.

[18] Institut National du Cancer. Traitements médicamenteux du cancer du poumon : les médicaments utilisés.

[19] Institut National du Cancer. Traitements médicamenteux du cancer du poumon : en pratique.

[20] F. A. Shepherd et al., « Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer », N. Engl. J. Med., vol. 353, no 2, p. 123-132, juill. 2005.

[21] R. Rosell et al., « Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial », Lancet Oncol., vol. 13, no 3, p. 239-246, mars 2012. 83

[22] J. Greenhalgh et al., « First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer », *Cochrane Database Syst. Rev.*, no 5, p. CD010383, mai 2016.

[23] A. Sandler et al., « Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no 24, p. 2542-2550, déc. 2006.

[24] HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 25 mai 2016 - AVASTIN (poumon) - Avis CT14880 ».

[25] INCa, « Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP ». mars-2015.

[26] Auliac JB. Les cancers du poumon avec une mutation oncogénique : une prise en charge de plus en plus spécifique. *Oncologie* 18, 371-375 (2016).

[27] Ruppert AM et al. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. *Rev Mal Respir* (2011) 28, 565-577.

[28] HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 03 mai 2017 - KEYTRUDA - Avis CT15634 ».

[29] HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 17 mai 2017 - KEYTRUDA - Avis CT15941 ».

[30] Haute Autorité de Santé, En ligne. Disponible sur [www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779 /fr/tecentriq-atezolizumab](http://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab)

[31] Communiqué de presse du CHU de Toulouse Toulouse, le 1 décembre 2020

[32] Unité d'Oncologie Cervico-Thoracique, Service de Pneumologie, Hôpital Larrey et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Rangueil-Larrey – CHU de Toulouse

[33] Immunothérapie : nouveau traitement pour le cancer du poumon ? Loris Vitry En ligne. Disponible sur www.stress.app/blog/fr/immunotherapie

[34] Immunotherapy and lung cancer: Where are we? N. Guibert, M. Delaunay, J. Mazières*

Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2017), 9, 315-324

[35] A. Rittmeyer et al., « Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-smallcell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 389, no 10066, p. 255-265, janv. 2017.

[36] M. Reck et al., « Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no 19, p. 1823-1833, nov. 2016.

[37] R. S. Herbst et al., « Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 387, no 10027, p. 1540-1550, avr. 2016.

[38] L. Leroy et al., « 1176PIDO-1 and PD-L1 predict response to immunotherapy in advanced non small cell lung cancer: An NGS and multiplex IHC analysis », *Ann. Oncol.*, vol. 28, no suppl_5, sept. 2017.

[39] N. A. Rizvi et al., « Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer », *Science*, vol. 348, no 6230, p. 124-128, avr. 2015.

ANNEXES

Fiche d'exploitation n° :

-Age	-Sexe	-Profession
- Tabagisme : Oui Non	Si Oui, Nombre<10/j 10 à 19/j	Sup à

-**Autres conduites toxiques** : Alcool Cannabis
Autre :

-Type histologique :

- Adénocarcinome pulmonaire
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome epidermoïde

-Antécédents :

-Date du diagnostic :

- Circonstance de découverte :

Signes respiratoires
Signes d'extensions
Fortuite
Autres :

-Stade de la maladie :

- Métastase pulmonaire:
- Métastase osseuse:
- Métastase hépatique:
- Métastase ganglionnaire:
- Métastase pleurale:
- Métastase cérébrales:
- Autres :

-Statut PDL1 :

- ≤50%
- ≥50%

-P.S (Etat général du malade) :

- 0 :
- 1 :
- 2 :

- Nature du traitement :

- Chimiothérapie adjuvante
- Chimiothérapie Néoadjuvante
- Thérapie ciblée
- Immunothérapie
- Chirurgie
- Radiothérapie

- Protocole utilisé :

- Chimiothérapie seule :
- Chimiothérapie combinée à l'immunothérapie:

-Nombre de cycle :

-Date du dernier événement :

-Etat aux dernières nouvelles :

- Stable :
- Progression :
- Amélioration
- Décès :
- Perdu de vue :

-Événement indésirables : Oui Non Préciser :

- Prise en charge de l'E.I :

Résultats de l'analyse statistique :

Tests non paramétriques

Test de Kaplan-Meier

Récapitulatif de traitement des observations

Nature du traitement	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
Chimiothérapie	29	19	10	34,5%
Immunothérapie	30	3	27	90,0%
Global	59	22	37	62,7%

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Nature du traitement	Estimation	Erreur standard	Moyenne ^a		Médiane
			Intervalle de confiance à 95 %		
			Borne inférieure	Borne supérieure	
Chimiothérapie	162,668	11,519	140,092	185,245	151,000
Immunothérapie	228,210	9,045	210,483	245,938	.
Global	192,031	8,656	175,064	208,997	241,000

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Nature du traitement	Erreur standard	Médiane ^a	
		Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
Chimiothérapie	2,684	145,740	156,260
Immunothérapie	.	.	.
Global	22,763	196,385	285,615

Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,434	1	,000

Récapitulatif de traitement des observations

Protocole thérapeutique	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N	Pourcentage
CHIMIOThERAPIE	29	19	10	34,5%
PEMBROLIZUMAB	20	2	18	90,0%
ATEZOLIZUMAB	10	1	9	90,0%
Global	59	22	37	62,7%

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Protocole thérapeutique	Estimation	Erreur standard	Moyenne ^a		Médiane
			Intervalle de confiance à 95 %		Estimation
			Borne inférieure	Borne supérieure	
CHIMIOThERAPIE	162,668	11,519	140,092	185,245	151,000
PEMBROLIZUMAB	227,704	11,462	205,238	250,170	.
ATEZOLIZUMAB	211,000	11,867	187,740	234,260	.
Global	192,031	8,656	175,064	208,997	241,000

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Protocole thérapeutique	Erreur standard	Médiane ^a	
		Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
CHIMIOThERAPIE	2,684	145,740	156,260
PEMBROLIZUMAB	.	.	.
ATEZOLIZUMAB	.	.	.
Global	22,763	196,385	285,615

Comparaisons globales

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,437	2	,001