



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+٠٢٤٧١٠١+ | +٠١٤١١٤+ A +٠٠٠٠٠+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 210/20

**IMMUNOTHERAPIE EN CANCÉROLOGIE BRONCHO-PULMONAIRE:  
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE CHU HASSAN II FES  
( à propos de 9 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/12/2020

PAR

**M. OUBLAHCEN ISMAIL**

Né le 14 Février 1994 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS :**

Cancer pulmonaire – Anti-PD1 /Anti-PDL1 – Immunothérapie – Survie

**JURY**

<b>M. MELLAS NAWFEL</b> .....	PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
<b>M. FETOHI MOHAMED</b> .....	} JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
<b>Mlle. ARIFI SAMIA</b> .....	
Professeur agrégé de Biologie cellulaire	
<b>Mme. BENBRAHIM ZINEB</b> .....	
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
<b>Mme. SERRAJ MOUNIA</b> .....	
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	
<b>Mme. KARIMA OUALLA</b> .....	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'Oncologie Médicale	

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>13</b>
I. Type de l'étude .....	14
II. Critères d'inclusion .....	14
III. Critères d'exclusion .....	14
IV. Recueil des données .....	15
1. Les données épidémiologiques, cliniques et histologiques .....	15
2. Les données radiologiques .....	15
3. Les paramètres biologiques .....	15
4. Les données anatomo-pathologiques .....	15
5. Modalités de traitement par immunothérapie .....	15
6. La réponse au traitement .....	15
a. Lésion cible mesurable .....	16
b. Lésion cible non mesurable .....	17
c. Evaluation de la réponse tumorale globale .....	17
7. Données de survie .....	18
<b>RESULTATS</b> .....	<b>19</b>
1. Données épidémiologiques .....	20
a. Répartition selon le sexe .....	20
b. ÂGE .....	21
c. Indice de masse corporelle (IMC) kg/m <sup>2</sup> .....	22
d. Antécédents personnels .....	23
2. Données cliniques .....	24
a. Présentation clinique initiale .....	24
b. Classification de l'OMS à première consultation .....	25
3. Données radiologiques .....	25
4. Les paramètres biologiques .....	27
5. Données anatomopathologique .....	27

a. Type histologique .....	27
b. Statut pd-I1 .....	28
c. Divers oncogéniques .....	29
6. Modalités de traitement par immunothérapie .....	30
a. Ligne de traitement a l'instauration de l'immunotherapie .....	30
b. dose et posologie .....	31
c. Nombre d'injections et duree du traitement .....	32
d. Toxicité du traitement .....	33
e. E. Réponse tumorale .....	34
7. Suivi .....	36
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>37</b>
I. Epidémiologie .....	38
A. Incidence répartition géographique du cancer bronchique primitif du cancer du poumon .....	38
B. Répartition selon le sexe .....	45
C. Répartition selon l'âge .....	46
D. FACTEURS DE RISQUES .....	47
II. Etude diagnostique .....	51
A. Aspects cliniques .....	51
B. Aspect radiologique .....	55
C. Les signes biologiques.....	58
D. Diagnostic histologique des cancers bronchiques.....	58
III. Bilan d'extension .....	62
A. Bilan d'extension locorégional .....	62
B. Bilan d'extension à distance .....	63
IV. Histologie .....	67
A. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules .....	67
B. Le carcinome bronchique à petites cellules .....	69
C. Autres tumeurs.....	69
V. Classification et stades des cancers bronchiques primitifs .....	72
VI. Biologie moléculaire .....	74
A. Le récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) .....	75

B. EML4-ALK .....	76
C. Angiogénèse .....	78
D. L'amplification de MET .....	79
E. KRAS .....	80
F. Autres .....	84
VII. Immunogénicité : .....	86
A. Homéostasie lymphocytaire T : les points de contrôle immunologiques .....	86
B. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les CBNPC : LES anticorps monoclonaux anti PD-1 ET ANTI PD-L1 .....	93
VIII. Principe de prise en charge .....	96
A. But .....	96
B. Moyens .....	96
1. Chirurgie .....	96
2. Chimiothérapie .....	97
3. Radiothérapie .....	98
4. Thérapie ciblée .....	98
5. Immunothérapie .....	101
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>132</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>134</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>141</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADCC</b>	: antibody dependent cellular cytotoxicity
<b>ADK</b>	: adénocarcinome.
<b>ALK</b>	: anaplastic lymphoma kinase
<b>AMM</b>	: autorisation de mise sur le marché
<b>BPCO</b>	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
<b>CBNPC</b>	: cancer bronchique non a petites cellules
<b>CBPC</b>	: cancer bronchique a petites cellules
<b>CBP</b>	: cancer bronchique primitif
<b>CD</b>	: cluster de différenciation
<b>CE</b>	: Carcinome épidermoïde
<b>CMH</b>	: complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CPA</b>	: cellule présentatrice d'antigène
<b>CTLA-4</b>	: cytotoxic T lymphocyte antigen 4
<b>EGFR</b>	: epidermal growth factor receptor
<b>EML4-ALK</b>	: echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase.
<b>IFN</b>	: interferon
<b>IL</b>	: interleukine
<b>IMC</b>	: indice de masse corporelle .
<b>ITK</b>	: inhibiteur de tyrosine kinase
<b>KRAS</b>	: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.
<b>LT</b>	: lymphocyte T
<b>NCCN</b>	: National comprehensive cancer network
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé.

<b>PD-1</b>	: programmed-cell death
<b>PD-L1</b>	: programmed-cell death ligand
<b>PI3K</b>	: phosphatidyl-inositol 3 kinase
<b>PS</b>	: performans status
<b>RCRC</b>	: Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca.
<b>RECIST</b>	: reponse evaluation criteria in solid tumors
<b>SG</b>	: survie globale
<b>SSP</b>	: survie sans progression
<b>TCR</b>	: T cell receptor
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: tomographie par émission de positons
<b>TNF</b>	: tumor necrosis factor
<b>VEGF</b>	: vascular endothelial growth factor
<b>ZAP-70</b>	: zeta-chain-associated protein kinase of 70 Da weight

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Age des patients au C1J1

Tableau 2 : IMC des patients au C1J1

Tableau 3 : Nombre de patients en fonction de la ligne de traitement correspondant à l'instauration de l'immunothérapie.

Tableau 4 : Schéma thérapeutique et posologie selon le nombre des patients, le type histologique et la ligne du traitement.

Tableau 5 : Nombre d'injection et durée de traitement

Tableau 6 : Toxicité selon le nombre des patients

Tableau 7 : survie sans progression

Tableau 8 : survie globale

Tableau 9 : Nouveaux cas et décès pour 16 cancers en 2018

Tableau 10 : Statistiques récapitulatives

Tableau 11 : Incidence, mortalité et prévalence par site de cancer

Tableau 12 : Incidence du cancer du poumon chez l'homme, RCRC, 2005 - 2007

Tableau 13 : Incidence du cancer du poumon chez la femme, RCRC, 2005 -2007

Tableau 14 : Incidence du cancer du poumon RCR

Tableau 15 : répartition des cas selon le sexe dans différentes séries

Tableau 16 : Répartition du cancer bronchique dans la littérature selon l'âge

Tableau 17 : Répartition des patients selon le tabagisme dans différentes séries

Tableau 18 : répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes séries

Tableau 19 : répartition des métastases les plus fréquentes dans les différentes séries



Tableau 20 : répartition en fonction d l'indice performance statuts de l'OMS dans les différentes séries

Tableau 21 : Répartition histologique des cancers dans les différentes séries

Tableau 22 : 8ème classification TNM du cancer du poumon : La taille tumorale est celle de la plus grande dimension.

Tableau 23 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la population en fonction de sexe

Figure 2 : Répartition de la population en fonction de l'âge (en années)

Figure 3 : Répartition de la population en fonction de l'IMC (en kg / m<sup>2</sup>)

Figure 4 : Proportion de patients fumeurs et non fumeurs

Figure 5 : Modes de découverte des cancers broncho-pulmonaire

Figure 6 : Proportion de patients en fonction du PS avant le début de traitement

Figure 7 : Répartition des patients selon le site métastatique

Figure 8 : Proportion de patients en fonction du type histologique

Figure 9 : Proportion de patients en fonction du statut PD-L1.

Figure 10 : Proportion des patients en fonction de la ligne de traitement.

Figure 11. Réponse au traitement

Figure 12 : Type d'incidence de cancer le plus courant en 2018 dans chaque pays parmi (A) les hommes et (B) les femmes

Figure 13 : Type de mortalité par cancer le plus courant par pays en 2018 chez (A) les hommes et (B) les femmes

Figure 14 : Taux d'incidence et de mortalité selon l'âge, 10 principaux cancers

Figure 15 : Taux d'incidence selon l'âge par sexe, 10 principaux cancers

Figure 16 : Nombre de nouveaux cas au Maroc en 2018, les deux sexes, tous âges

Figure 17 : Nombre de nouveaux cas au Maroc en 2018, hommes, tous âges

Figure 18 : Nombre de nouveaux cas au Maroc en 2018, femmes, tous âges

Figure 19 : opacité péri-hilaire droite à contours irréguliers

Figure 20 : masse hilaire droite

Figure 21: masse excavée et à contours irréguliers et spiculés

Figure 22 : La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous

segmentaire.

Figure 23 : une scintigraphie osseuse chez un patient porteur d'un cancer bronchique qui montre un envahissement osseux axial et périphérique diffus.

Figure 24 : TEP mettant en évidence de lésions ganglionnaires médiastinales et de métastases osseuses multiples (costale droite, vertébrales, fémorale gauche)

Figure 25 : 8ème classification TNM du cancer du poumon : Les TisN0M0 correspondent au stade 0 – Le T1a (mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

Figure 26 : Schéma simplifié de la voie de transduction du signal via l'epidermal growth factor receptor (EGFR) et fréquence altérations génétiques identifiées dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

Figure 27. Signaux de régulation des lymphocytes T : les points de contrôle immunologiques

Figure 28. Voie de signalisation liée au récepteur PD-1.

Figure 29. Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire anti-tumorale.

Figure 30. L'expression constitutive ou induite de PD-L1 inhibe les lymphocytes T cytotoxiques.

Figure 31. Schéma récapitulatif des mécanismes d'échappement tumoral.

Figure 32. Mécanisme d'action des anti PD-1 et des anti PD-L1.

# INTRODUCTION

Bien que l'essor de l'immunothérapie anti tumorale de ces dernières années ait révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un cancer, le cancer broncho-pulmonaire reste un problème de sante publique majeur.

Souvent tardivement diagnostique, il est pris en charge à un stade avancé de la maladie et le pronostic reste sombre.

Les symptômes du cancer broncho-pulmonaire les plus fréquents sont la dyspnée, la toux douleur thoracique, l'hémoptysie et l'altération de l'état général.

Les principaux types du cancer du poumon sont le « carcinome à petites cellules » et le « carcinome non à petites cellules ».

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est le tabagisme, y compris au tabagisme passif, Ce qui fait du cancer du poumon, un cancer principalement évitable.

Le cancer du poumon peut être découvert sur les radiographies thoraciques et le scanner. Le diagnostic est confirmé par une biopsie.

Les mécanismes impliquant le système immunitaire dans la progression tumorale commencent à être élucidés. En absence de marqueur prédictif robuste de réponse, de nombreuses études cliniques actuelles tentent de chercher les facteurs prédictifs d'une réponse à l'immunothérapie mais aussi de définir un meilleur positionnement de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique.

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 9 cas atteints d'un cancer broncho-pulmonaire traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 19 octobre 2020. Cette étude descriptive a porté sur l'utilisation actuelle de l'immunothérapie dans le traitement du Cancer Broncho-pulmonaire et son bénéfice clinique à l'épreuve de la pratique et les causes possibles de disparité d'efficacité en fonction des conditions d'utilisation.

## **II. Critères d'inclusion :**

Nous avons sélectionné tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant reçu au moins une injection d'immunothérapie comprenant Pembrolizumab (Anti-PD1) ou Atezolizumab (Anti-PD-L1), pour un cancer bronchique confirmé histologiquement.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

## **III. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu les patients ayant reçu l'immunothérapie dans le cadre d'essai clinique.

## **IV. Recueil des données :**

Une base de données Excel comprend :

### **1. Les données épidémiologiques, cliniques et histologiques :**

L'âge, le sexe, la date du diagnostic, les antécédents de tabagisme, d'alcoolisme, de cannabisme, poids, surface corporelle la notion d'exposition professionnelle, de Maladie auto-immune, d'hémoptysie, de douleur thoracique, de dyspnée ou toux, le score de performance, le type histologique.

### **2. Les données radiologiques :**

La classification TNM, métastase pulmonaire, pleurale, hépatique, osseuse, cérébrale ou autres sites métastatiques et leur nombre de sites métastatiques.

### **3. Les paramètres biologiques :**

Les taux d'hémoglobine, de lymphocytes, de plaquettes, le taux de glycémie, d'albuminémie, de calcémie, de LDH, de PAL.

### **4. Les données anatomo-pathologiques :**

Le statut PDL1, d'EGFR et d'ALK, le type histologique (CBNPC ou CBPC).

### **5. Modalités de traitement par immunothérapie :**

Ligne de traitement, dose et posologie, nombre d'injections, durée de traitement.

### **6. La réponse au traitement :**

La réponse partielle, complète, progression, hyper-progression de la maladie ou stabilité.

La réponse renseignée pour chaque patient correspond à la meilleure réponse ayant été obtenue pendant le traitement par immunothérapie.



Lorsque le décès est survenu avant toute évaluation par imagerie, ne permettant pas une évaluation selon RECIST / iRECIST, ainsi que la cause était une aggravation de la maladie, objectivant une progression clinique, la date de progression a été notée égale à la date de décès.

a. Lésion cible mesurable :

Les critères de réponse RECIST V1.1 pour lésion cible mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disparition de toutes les lésions cibles</li> <li>Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) &lt; 10 mm</li> </ul>
Réponse partielle	<p><b>Diminution <math>\geq 30\%</math></b> de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</p>
Progression	<p><b>Augmentation <math>\geq 20\%</math></b> de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) <b>avec une différence absolue <math>\geq 5\text{mm}</math></b>, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</p>
Stabilité	<p>Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</p>



**b. Lésion cible non mesurable :**

Les critères de réponse RECIST V1.1 pour lésion cible non mesurable.

Type de réponse	Critères
<b>Réponse complète</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u></li> <li>▪ Petit axe de tous les ganglions &lt; 10 mm, <u>et</u></li> <li>▪ Normalisation des marqueurs tumoraux</li> </ul>
<b>Non Réponse complète Non Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u></li> <li>▪ Absence de normalisation des marqueurs tumoraux</li> </ul>
<b>Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...) )</li> </ul>

**c. Evaluation de la réponse tumorale globale :**

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

De même, l'arrivée de l'immunothérapie anti-tumorale a conduit à l'apparition de nouveaux critères, i-RECIST, qui permettent l'évaluation de la réponse tumorale aux immunothérapies pendant des essais cliniques. Cette nouvelle classification est basée sur le principe de la classification RECIST avec quelques spécificités :

Un préfixe i pour « immunothérapie » précède la réponse : iCR, iPR, iSD ; leurs définitions restent inchangées,

- une nouvelle réponse apparaît, la pseudo-progression (iUPD), qui est définie par l'augmentation  $\geq 20\%$  de la somme des diamètres des lésions cibles ou l'apparition de nouvelles cibles.
- la maladie progressive est affirmée lorsque la pseudo-progression est confirmée : progression confirmée (i-CPD) définie par l'augmentation  $\geq 5$  mm d'une lésion cible, l'augmentation des lésions non cibles, ou bien l'apparition d'une nouvelle lésion.

Basée sur les critères RECIST1.1, les critères i-RECIST diffèrent donc principalement par la nécessité de confirmer la progression.

## **7. Données de survie :**

- La survie globale (SG) correspond au temps écoulé entre la date de la première administration (C1J1) et la date de décès. Pour les patients vivants en cours d'analyse le calcul de la SG a été réalisé avec la date des dernières nouvelles.
- 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.

Lorsque le décès est survenu avant toute évaluation par imagerie, la date de progression a été considérée égale à la date du décès, lorsque la cause du décès était liée à une évolution de la pathologie (aggravation clinique).

# RESULTATS

## 1. Données épidémiologiques:

### a. Répartition selon le sexe :

Notre étude a révélé 9 patients ont reçu au moins une injection dont une première cure entre le 01/ 01/2018 et le 19/10/2020 avec une nette prédominance masculine avec 2 femme et 7 hommes, soit un sex-ratio =3,5. (Figure 1)

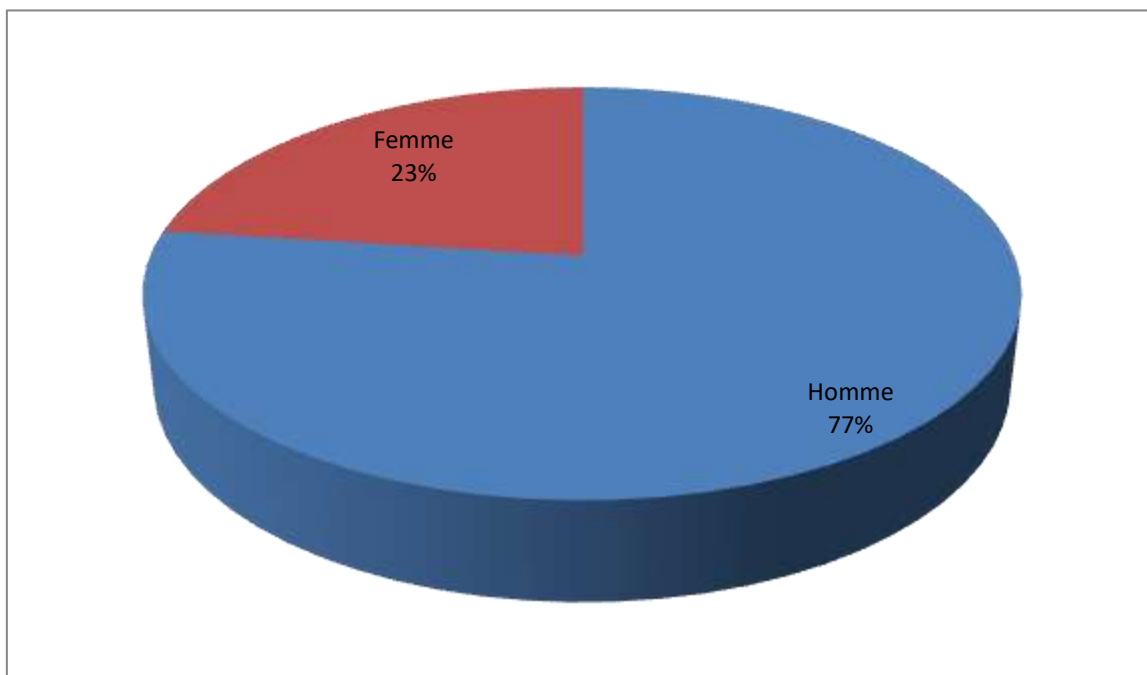


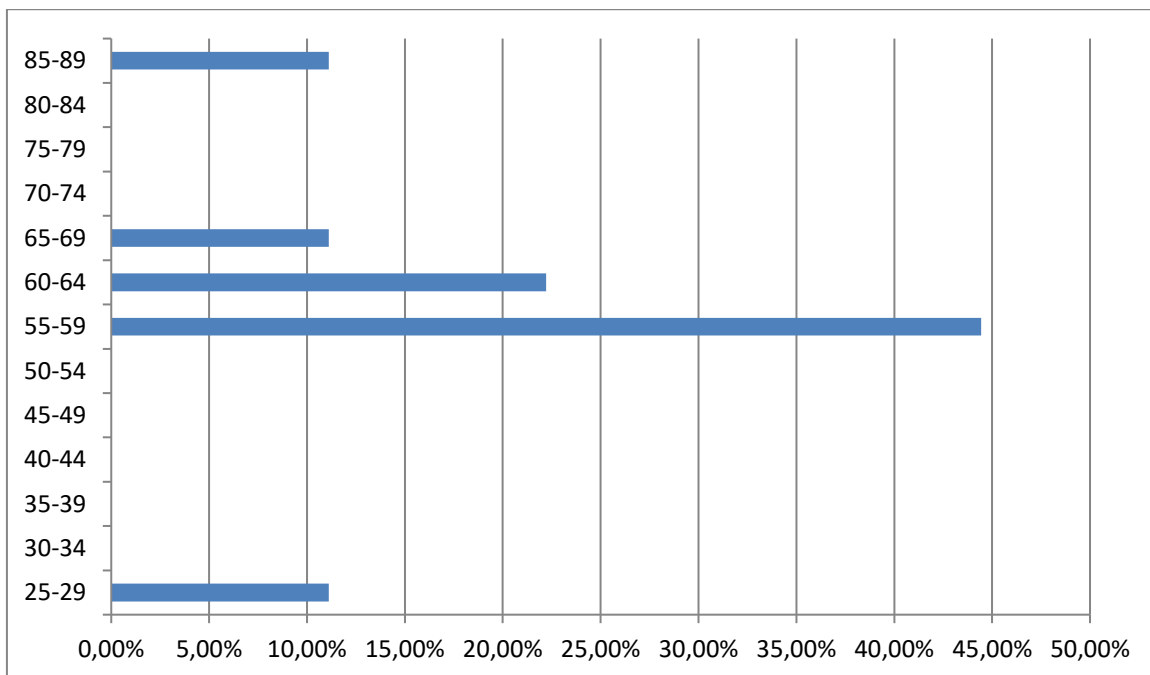
Figure 1 : Répartition de la population en fonction de sexe

**b. ÂGE :**

L'âge a été défini comme l'âge du patient lors du C1J1. La tranche d'âge la plus représentée est la tranche des 55-59 ans. 77,77% des patients avaient entre 56ans et 65ans au moment de leur première cure. La moyenne était de 58.37 ans.

**Tableau 1 : Age des patients au C1J1**

Moyenne	58.55
Médiane	58
Minimum	26
Maximum	88



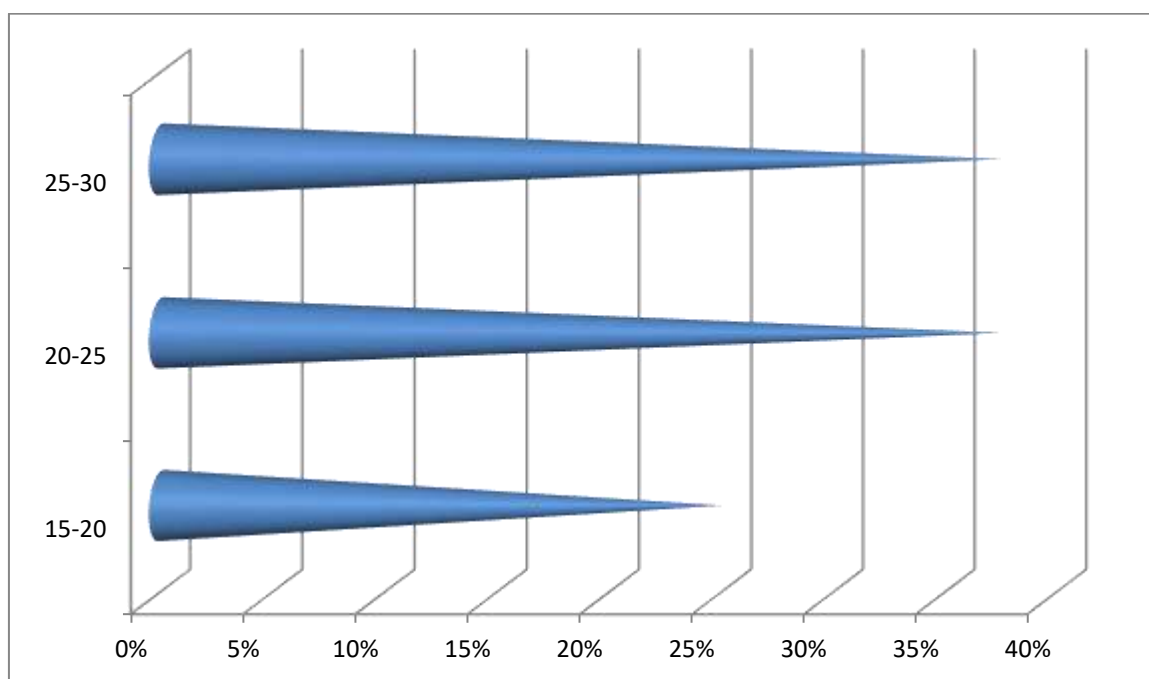
**Figure 2 : Répartition de la population en fonction de l'âge (en années).**

**c. Indice de masse corporelle (IMC) kg/m<sup>2</sup> :**

Indice de masse corporelle médiane était de 23,4 avec un intervalle interquartile était entre 17 et 26.

**Tableau 2 : IMC des patients au C1J1**

Moyenne	22,37
Médiane	23
Minimum	17
Maximum	26



**Figure 3 : Répartition de la population en fonction de l'IMC (en kg / m<sup>2</sup>).**

**d. Antécédents personnels :**

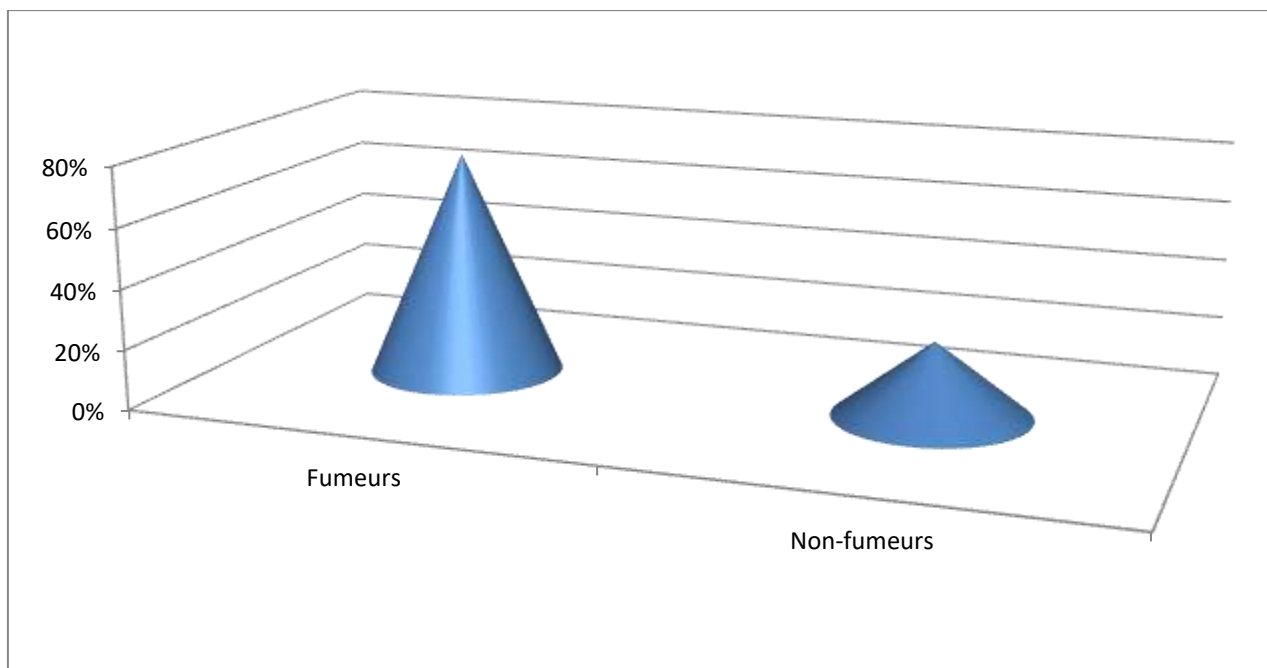
Aucun cas n'a eu :

- La notion d'alcoolisme, cannabisme, corticothérapie au long cours.
- La notion de maladie auto-immune et d'exposition professionnelle.

7 Patients avaient des antécédents de tabagisme (77,77 %), 2 patients n'en avaient pas

(22,22 %).

Dans la population de fumeurs, la médiane était de 31 paquets-années, avec un minimum à 10 paquets-années et un maximum à 90 paquets-années.



**Figure 4 : Proportion de patients fumeurs et non fumeurs.**



## 2. Données cliniques :

### a. Présentation clinique initiale :

Dans notre étude La présentation clinique initiale la plus fréquente était la toux, suivie par la dyspnée et enfin les hémoptysies et la douleur thoracique.

La figure ci-dessous représente la fréquence et le pourcentage des différents modes de révélation des cancers broncho-pulmonaire.

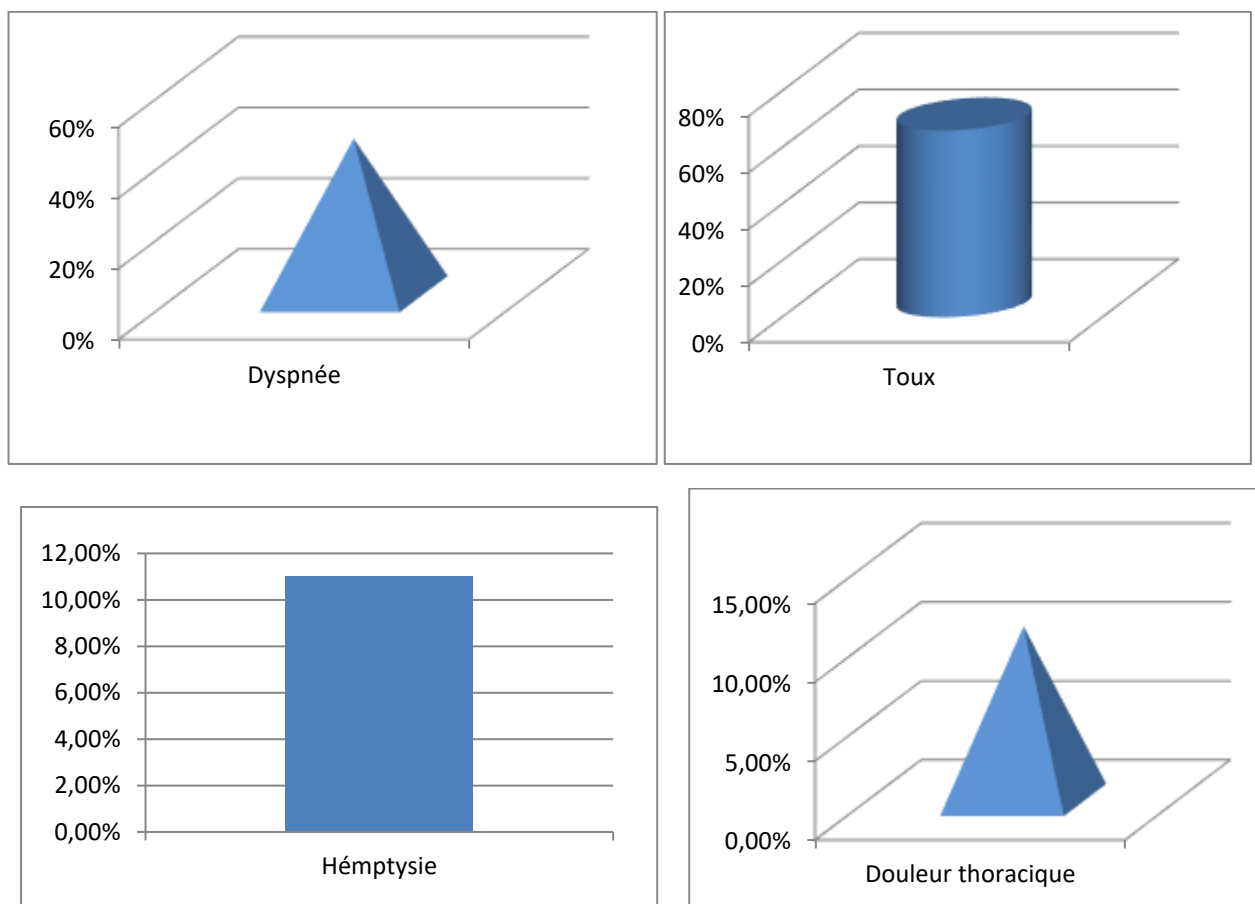


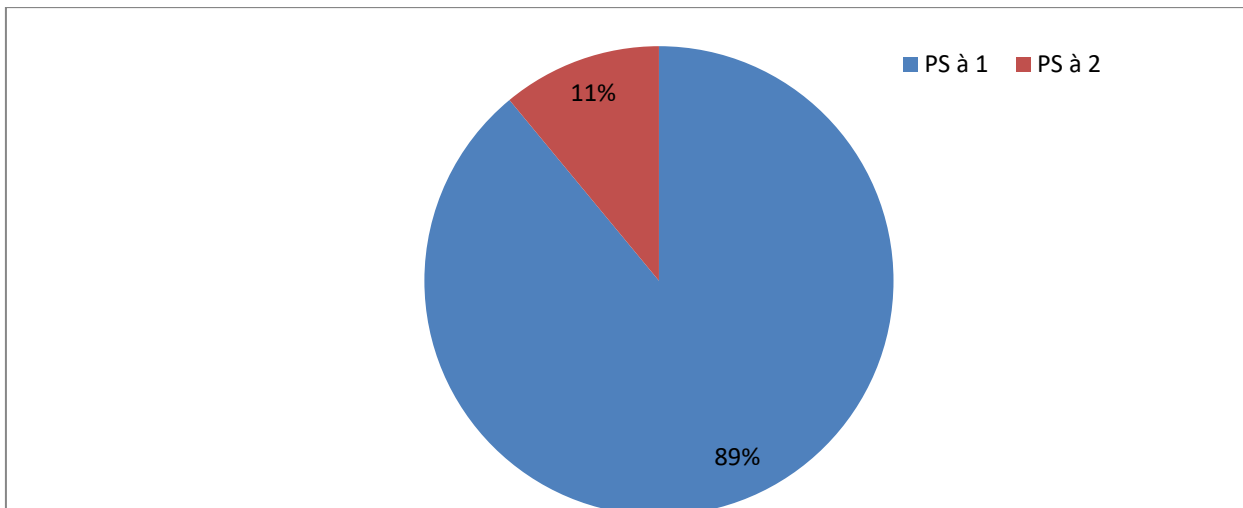
Figure 5 : Modes de découverte des cancers broncho-pulmonaire

**b. Classification de l’OMS à première consultation :**

Avant C1J1 :

8 patients avaient un PS à 1.

1 patient avait un PS à 2.



**Figure 6 : Proportion de patients en fonction du PS avant le début de traitement.**

**3. Données radiologiques :**

100% des patients avaient une pathologie métastatique au stade IV.

La plupart de nos patients avaient plus d’un site métastatique objectivé lors du bilan d’extension.

Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient celles au niveau :

De la plèvre 33 % chez 3 patients (révélée par TDM thoracique et biopsie pleurale)

Des glandes surrénales 33 % chez 3 patients (révélée par TDM thoracique avec coupes basses).

Du poumon 22 % chez 2 patients (révélée par TDM thoracique)

Des ganglions lymphatiques 22 % chez 2 patients (révélée par TEP-scan)

Du foie 11 % chez 1 patient (révélée par TDM thoracique avec coupes basses et échographie abdominale)

Du cervelet 11 % chez 1 patient (révélée par IRM cérébrale)

Du péritoine 11 % chez 1 patient (révélée par TDM TAP),

Du pancréas 11 % chez 1 patient (révélée par TDM thoracique avec coupes basses)

Du rein 11 % chez 1 patient (révélée par TDM TAP)

Du cerveau 11 % chez 1 patient (révélée par TDM cérébro-thoracique)

De l'os 11% chez 1 patient (révélée par scintigraphie osseuse ).

Le nombre de sites métastatiques était  $\geq$  à 2 dans 44.4 % des cas.

La répartition des différents sites métastatiques est représentée dans la figure suivante :

A : Plèvre

E : Foie

I : Rein

B : Glandes surrénales

F : Cervelet

J : cerveau

C : Poumon

G : Péritoine

k : Os

D : Ganglions lymphatiques

H : Pancréas

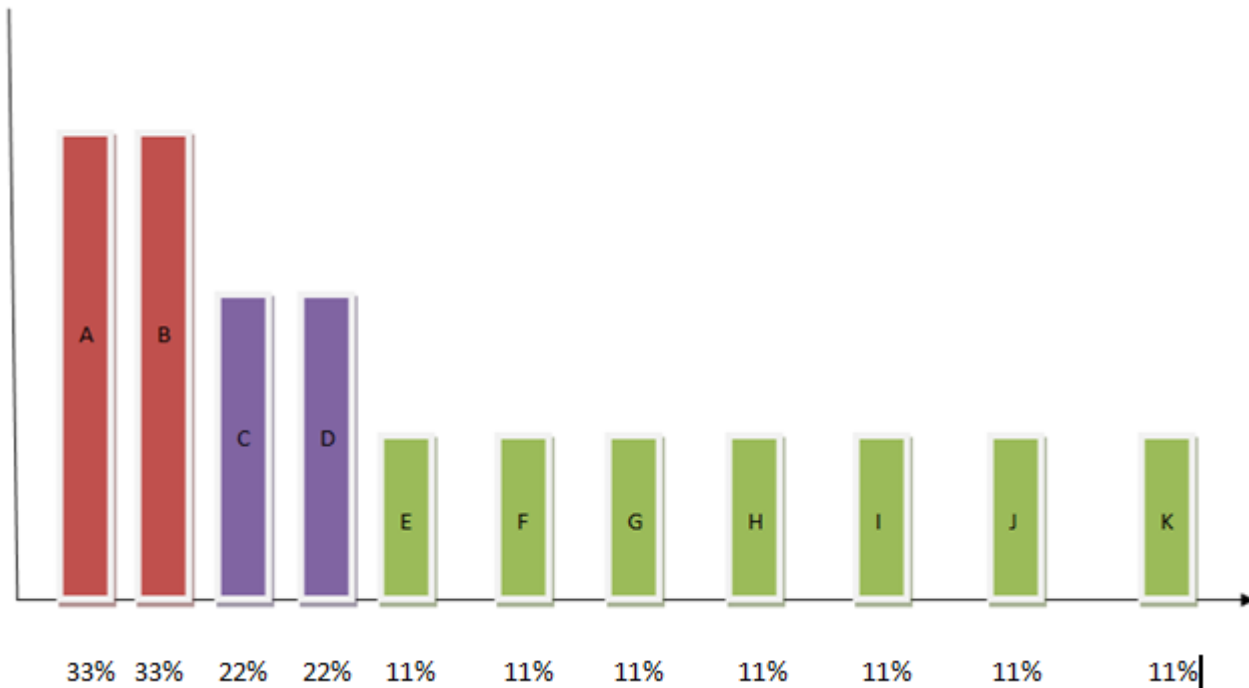


Figure 7 : Répartition des patients selon le site métastatique

#### 4. Les paramètres biologiques :

Les paramètres biologiques perturbés avant C1J1 retrouvaient :

- La lymphopénie chez 11,11 % des patients.
- Une hypo albuminémie dans 44,44 % des cas.
- L'anémie chez 33,33 % des patients.
- Un taux élevé de LDH chez 22,22 % des patients.
- Un taux élevé de PAL dans 22,22 % des cas.
- L'hypercalcémie dans 11.11 % des cas.

Les tests sérologiques sont négatifs chez tous les patients 100%

Le bilan thyroïdien est normal chez tous les patients 100%

#### 5. Données anatomopathologique :

##### a. Type histologique :

Sur 9 patients, L'adénocarcinome ADK a présenté 89 % des cas, alors le carcinome bronchique à petites cellules CBPC seulement 11%.

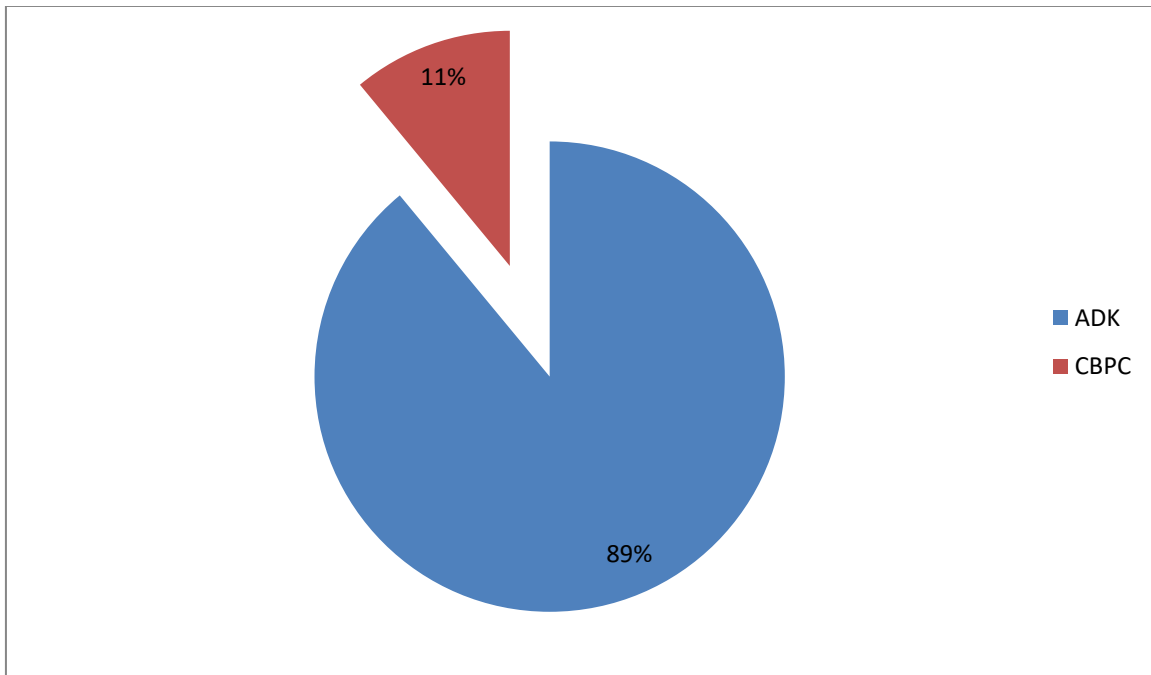


Figure 8 : Proportion de patients en fonction du type histologique.

**b. Statut pd-l1 :**

Pour rappel, le statut PD-L1 est dit positif lorsque le score de proportion tumorale est  $\geq 1\%$ .

Dans 3 cas sous Atézo le statut PD-L1 était négatif 33%, alors que dans 5 cas sous Atézolizumab le statut PD-L1 était positif 55 %.

Le seul patient traité par Pembrolizumab présentait de PD-L1 positive  $\geq 50\%$ .

Donc Le statut PD-L1 était positif dans 67 % des cas.

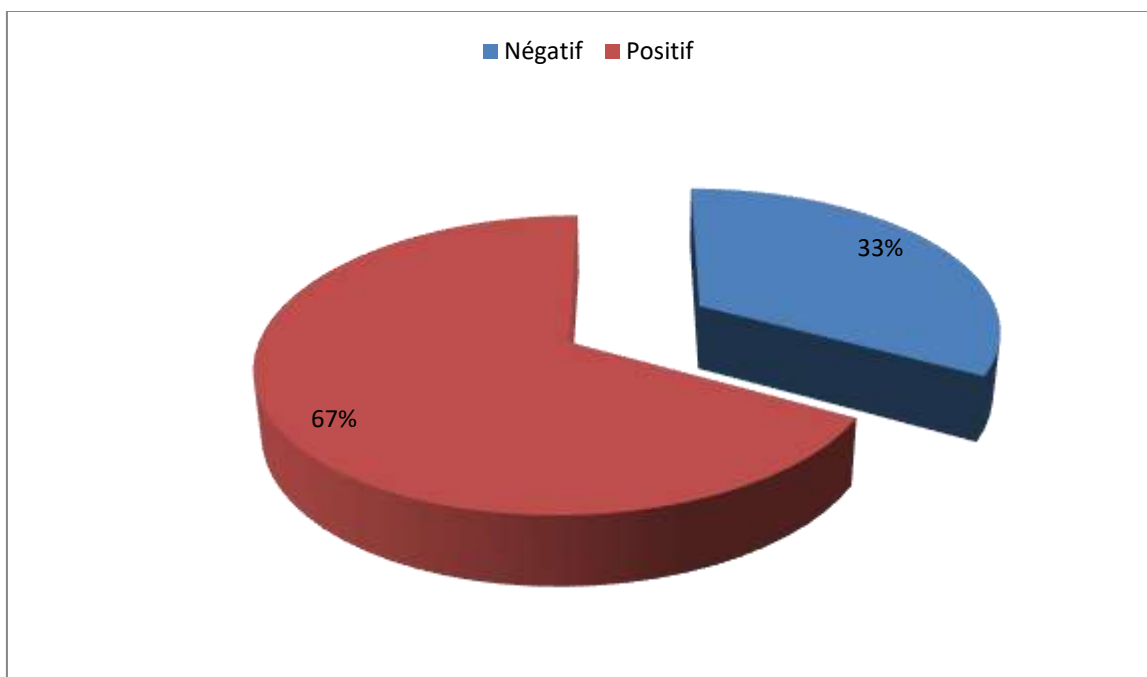


Figure 9 : Proportion de patients en fonction du statut PD-L1.

**c. Divers oncogéniques :**

Aucun cas n'a eu la mutation de l'EGFR.

Aucun cas n'a eu le réarrangement de l'ALK.

**6. Modalités de traitement par immunothérapie :**

**a. Ligne de traitement à l'instauration de l'immunothérapie :**

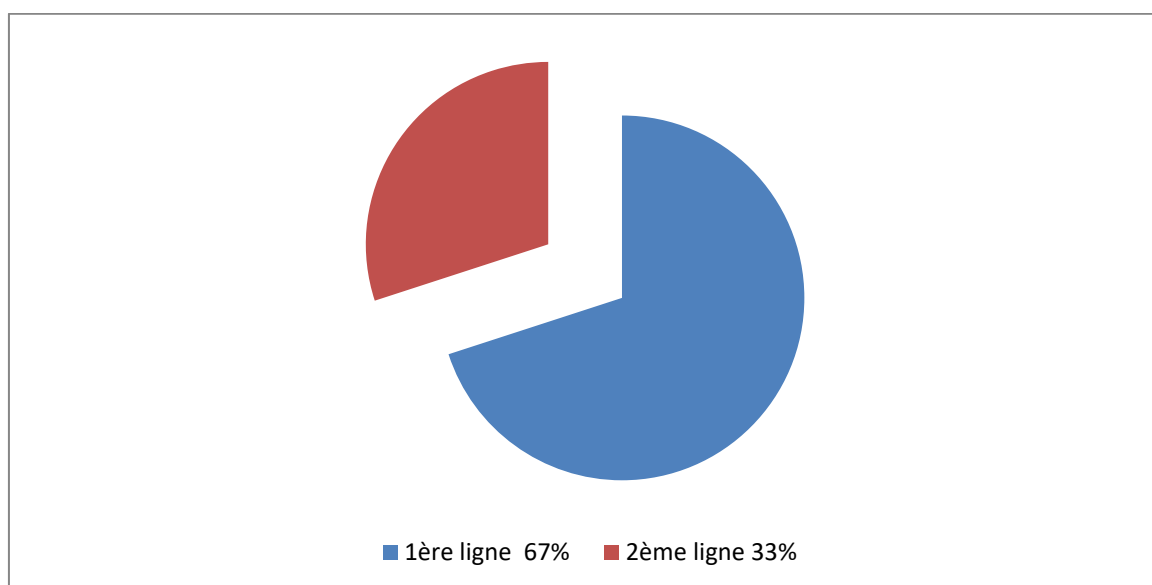
3 patients (33%) ont reçu le traitement en deuxième ligne, tandis que 6 patients (67%) ont reçu le traitement en 1<sup>ère</sup> ligne.

Le traitement administré en 1<sup>ère</sup> ligne a été représenté par Pembrolizumab chez 1 patient avec CBNPC et par Atezolizumab chez 5 patients dont 1 avec CBPC, associé à la chimiothérapie.

Le traitement administré en 2<sup>ème</sup> ligne a été représenté uniquement par Atezolizumab en monothérapie chez 3 patients avec CBNPC.

**Tableau 3 : Nombre de patients en fonction de la ligne de traitement correspondant à l'instauration de l'immunothérapie.**

Ligne	Nombre de patients
2	3
1	6



**Figure 10 : Proportion des patients en fonction de la ligne de traitement.**

**b. Dose et posologie :**

Chez 3 patient avec CBNPC, Le traitement administré en 1ère ligne a été représenté par Atezolizumab en association à une chimiothérapie : Atezolizumab 1200mg J1-J21 + bevacizumab 15mg/kg J1et J21 tous les 28 jours + paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 6 J1-J21.

Chez 1 patient avec CBNPC, le traitement administré en 1ère ligne a été représenté par atezolizumab en association à une chimiothérapie : atezolizumab 1200 mg J1-J21 + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> J1-J21 + carboplatin AUC 6 J1-J21.

Chez 1 patient avec CBPC, le traitement administré en 1ère ligne a été représenté par atézolizumab en association à une chimiothérapie : atezo 1200 mg J1-J21 + etoposide 100mg/m<sup>2</sup> J1 et J2 et J3 + carboplatin AUC 5 J1-J21.

Chez 1 patient avec CBNPC, Le traitement administré en 1ère ligne a été représenté par Pembrolizumab : 200 mg dose totale J1-J21.

Chez 3 patients avec CBNPC, Le traitement administré en 2ème ligne en monothérapie a été représenté par Atezolizumab : 1200 mg J1-J21.



**Tableau 4 : Schéma thérapeutique et posologie selon le nombre des patients, le type histologique et la ligne du traitement.**

Nombre de patients	Type Histologique	Ligne de traitement	Schéma thérapeutique et posologie
3	CBNPC	1	Atezolizumab 1200mg J1-J21 + bevacizumab 15mg/kg J1-J21 tous 28jours + paclitaxel 200 mg /m2 + carboplatin AUC 6 J1-J21
1	CBNPC	1	Atezolizumab 1200mg J1-J21 +pemetrexed 500 mg/m2 J1-J21 + carbo AUC 6 J1-J21.
1	CBPC	1	Atezolizumab 1200mg J1-J21 + etoposide 100mg/m2 J1 et J2 et J3 + carboplatine AUC 5 J1-J21.
1	CBNPC	1	Pembrolizumab 200mg J1-J21
3	CBNPC	2	Atezolizumab 1200mg J1-J21

**c. Nombre d'injections et duree du traitement :**

Les patients ont reçu en moyenne 5,87 injections mois pour 4,75 mois, ce qui est proche de la médiane.

**Tableau 5 : Nombre d'injection et durée de traitement**

	Nombre d'injections	Durée de traitement (mois)
Moyenne	5,87	4,75
Médiane	6	4,5
Minimum	1	0
Maximum	14	11

**d. Toxicité du traitement:**

Dans notre étude 9 cas, il y avait deux patients qui étaient sous Atézolizumab, l'un avait des arthralgies et une anémie et l'autre présentait une hypothyroïdie et une hyperpigmentation au niveau du visage et des mains. Une autre patiente était sous Atézolizumab présentait une mauvaise tolérance avec une pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale aigue, diarrhée, poly-arthralgie. Il y avait également 1 cas sous le régime ABCP « Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin AUC 6 » présentant une hyperthyroïdie infra-clinique résolue plus insuffisance surrénalienne aussi résolue. Et en fin le seul patient qui était sous Pembrolizumab, présentait des arthralgies et une augmentation de volume de la prostate.

**Tableau 6 : Toxicité selon le nombre des patients**

Nombre patient	1	2
Arthralgie	-	+
Anémie	+	-
Hypothyroïdie	+	-
Hyperpigmentation cutanée	+	-
Hypertrophie bénigne de la prostate	+	-
Insuffisance rénale aigue, polyarthralgie, diarrhée, pneumopathie	-	+
Hyperthyroïdie infra clinique, Insuffisance surrénalienne infra- clinique	+	-

**e. E. Réponse tumorale :**

La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1.1

**⇒ Thérapie en première ligne :**

1 patient CBNPC sous Pembrolizumab présentait une réponse majeure  $\geq 50\%$  puis stabilité avec nette amélioration clinique « PS 2  $\rightarrow$  PS 1 » sous oxygénothérapie après 14 cures.

1 patients avec CBNPC sous Atezolizumab en association à la chimiothérapie présentait une hyperprogression avec altération de l'état général AEG et a été décédé par la suite après une seule cure.

2 patients avec CBNPC sous Atezolizumab après 6 cures en association à la chimiothérapie présentaient une stabilité clinique et radiologique.

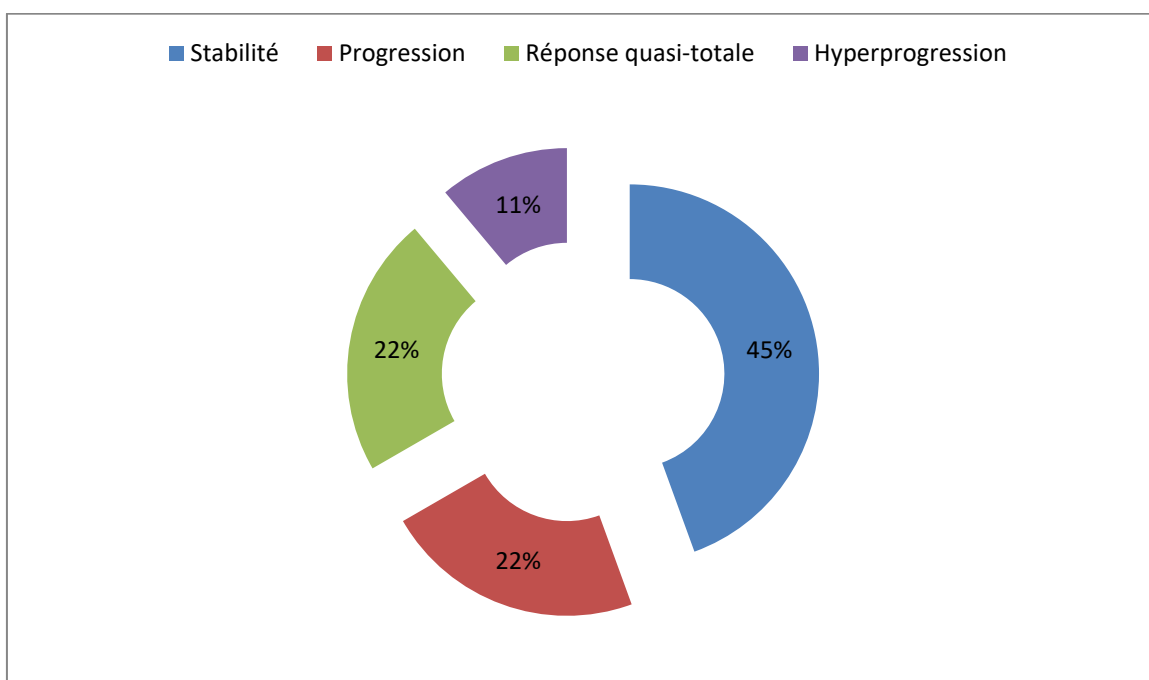
1 patient avec CBNPC sous Atezolizumab après 3 cures en association à la chimiothérapie présentaient une réponse quasi-totale.

1 patient avec CBPC sous Atezolizumab en association à la chimiothérapie présentait une réponse quasi-totale après 6 cures. Actuellement sous radiothérapie de consolidation.

**⇒ Thérapie en deuxième ligne :**

2 patientes avec CBNPC sous Atezolizumab présentaient une progression clinique et radiologique, l'une après une seule cure et l'autre après 3 cures.

1 patient avec CBNPC sous Atezolizumab présentait une amélioration clinique et radiologique après 9 cures



**Figure 11. Réponse au traitement.**

## 7. Suivi :

↳ 2 patients étaient décédés après progression clinique et radiologique, dont le traitement était de 2<sup>ème</sup> ligne et représenté par Atezolizumab, le décès a été survenu après 3 cures chez un cas et 1 cure chez l'autre cas.

↳ 1 patient était décédé après 1 cure à la suite d'une hyperprogression clinique et radiologique, dont le traitement était de 1<sup>ère</sup> ligne et représenté par Atezolizumab

↳ 6 sont actuellement en suivi actif au service toujours sous traitement par immunothérapie.

Pour l'ensemble de la population :

La durée de suivi médian est de 9 mois.

La médiane de la survie sans progression (SSP) est de 11 mois :

**Tableau 7 : survie sans progression**

Moyenne	9 mois
Médiane	11 mois
Minimum	2 mois
Maximum	14 mois

La médiane de survie globale (SG) est de 9 mois :

**Tableau 8 : survie globale**

Moyenne	8 mois
Médiane	9 mois
Minimum	2mois
Maximum	14 mois

# DISCUSSION

## **I. Epidémiologie :**

### **A. Incidence répartition géographique du cancer bronchique primitif du cancer du poumon :**

#### **a. à l'échelle mondiale :**

En 2018, Le cancer du poumon est responsable du plus grand nombre de décès (1,8 million de décès, ou 18,4 % du total), en raison de son mauvais pronostic dans le monde [1].

Chez l'homme, Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué (14,5 % du total chez les hommes et 8,4 % chez les femmes), ainsi que la principale cause de décès par cancer (22,0 %, soit environ un décès sur cinq), suivi pour l'incidence par le cancer de la prostate (13,5 %) et le cancer colorectal (10,9 %), et pour la mortalité, par le cancer du foie (10,2 %) et le cancer de l'estomac (9,5 %) [1].

Chez la femme, Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer (15,0 %), suivi par le cancer du poumon (13,8 %) et le cancer colorectal (9,5 %), qui sont également les troisième et deuxième types de cancer les plus fréquents chez elles, respectivement. Le cancer du col de l'utérus se classe quant à lui au quatrième rang pour l'incidence (6,6 %) et la mortalité (7,5 %). [1]

Le cancer du poumon est l'une des principales causes de décès chez les hommes comme chez les femmes et constitue la principale cause de décès par cancer chez les femmes dans 28 pays. C'est en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest (notamment au Danemark et aux Pays-Bas), en Chine, en Australie et en Nouvelle-Zélande que l'on observe les taux d'incidence les plus élevés chez les femmes, la Hongrie venant en tête de liste. [1]

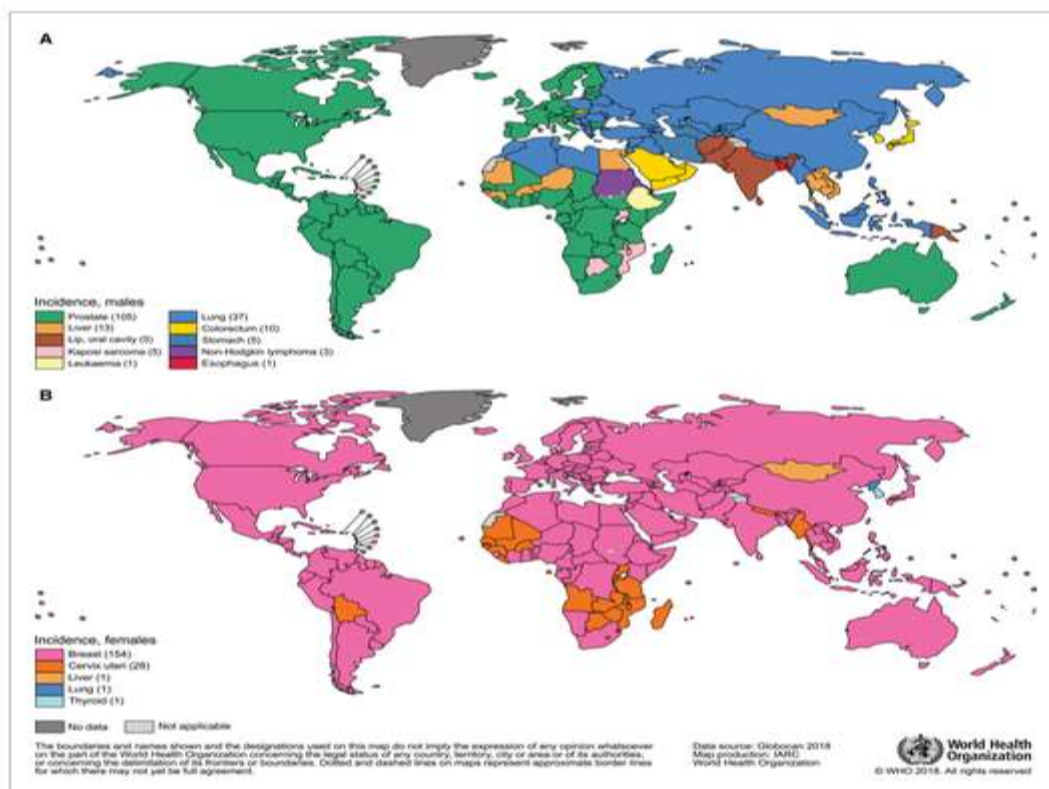


Figure 12 : Type d'incidence de cancer le plus courant en 2018 dans chaque pays parmi (A) les hommes et (B) les femmes [1]



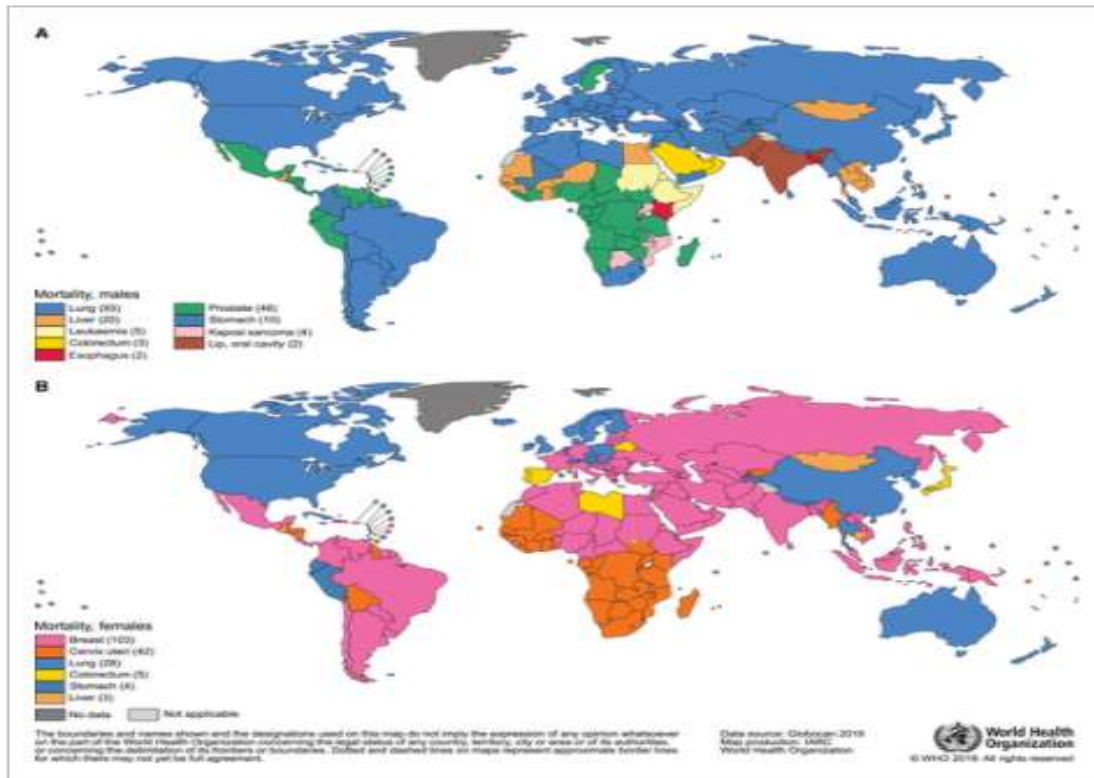


Figure 13 : Type de mortalité par cancer le plus courant par pays en 2018 chez (A) les hommes et (B) les femmes [1]

Tableau 9 : Nouveaux cas et décès pour 16 cancers en 2018 [1]

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,092,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
Pancreas	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)
Leukemia	437,033 (2.4)	309,006 (3.2)
Kidney	403,262 (2.2)	175,098 (1.8)

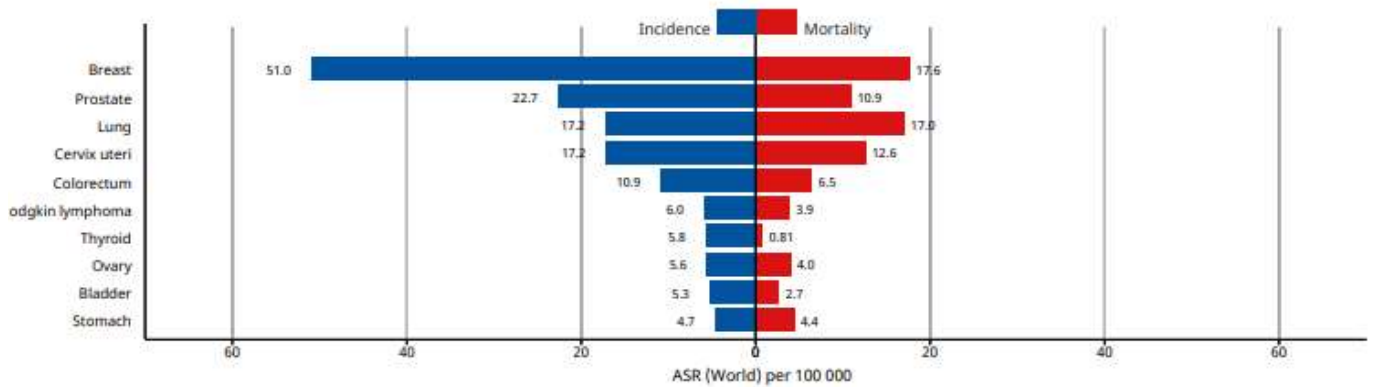


Figure 14 : Taux d'incidence et de mortalité selon l'âge, 10 principaux cancers [1]

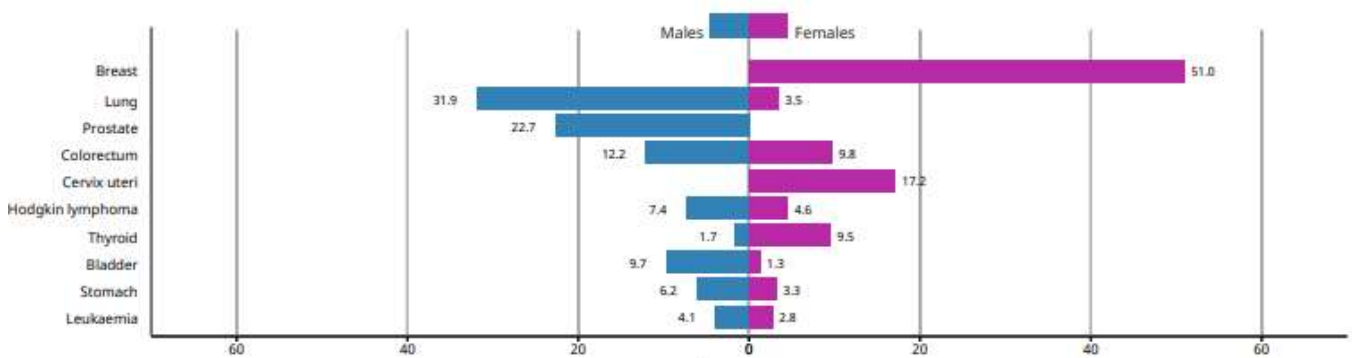


Figure 15 : Taux d'incidence selon l'âge par sexe, 10 principaux cancers [1]

**b. à l'échelle nationale :**

La base des données Globocan 2018 avait rapporté 6488 nouveaux cas de cancer du poumon au Maroc, c'est le 2ème cancer en terme d'incidence tous sexes confondus.

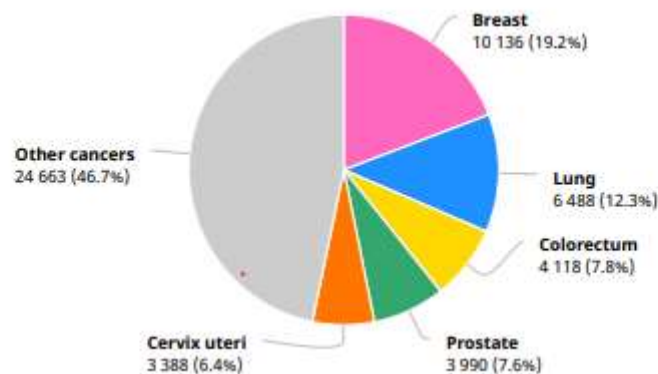


Figure 16 : Nombre de nouveaux cas au Maroc en 2018, les deux sexes, tous âges [1]

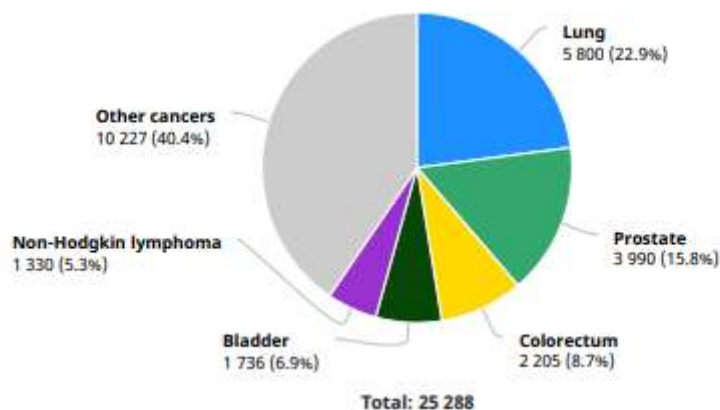


Figure 17 : Nombre de nouveaux cas au Maroc en 2018, hommes, tous âges [1]

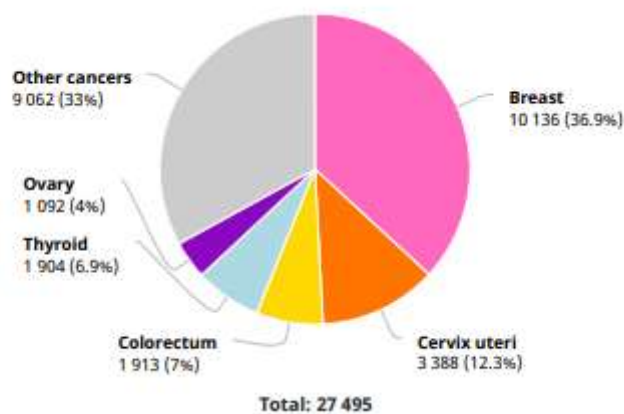


Figure 18 : Nombre de nouveaux cas au Maroc en 2018, femmes, tous âges [1]

**Tableau 10 : Statistiques récapitulatives [1]**

Summary statistic 2018			
	Males	Females	Both sexes
Population	17 930 240	18 261 573	36 191 813
Number of new cancer cases	25 288	27 495	52 783
Age-standardized incidence rate (World)	140.7	139.3	139.6
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	15.1	14.1	14.7
Number of cancer deaths	18 737	14 225	32 962
Age-standardized mortality rate (World)	105.0	71.8	86.9
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	10.8	7.8	9.3
5-year prevalent cases	44 323	64 866	109 189
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Lung Prostate Colorectum Bladder Non-Hodgkin lymphoma	Breast Cervix uteri Colorectum Thyroid Ovary	Breast Lung Colorectum Prostate Cervix uteri

**Tableau 11 : Incidence, mortalité et prévalence par site de cancer [1]**

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Breast	10 136	1	19.2	5.30	3 518	2	10.7	1.93	26 147	143.18
Lung	6 488	2	12.3	2.15	6 397	1	19.4	2.09	6 022	16.64
Prostate	3 990	3	7.6	2.73	1 861	4	5.6	0.53	7 700	42.94
Cervix uteri	3 388	4	6.4	1.93	2 465	3	7.5	1.52	8 136	44.55
Non-Hodgkin lymphoma	2 250	5	4.3	0.63	1 480	6	4.5	0.42	5 166	14.27
Thyroid	2 214	6	4.2	0.58	315	22	0.96	0.07	6 557	18.12
Colon	2 029	7	3.8	0.67	1 219	7	3.7	0.39	4 106	11.35
Bladder	2 008	8	3.8	0.63	1 037	10	3.1	0.28	4 791	13.24
Rectum	1 815	9	3.4	0.56	1 139	8	3.5	0.33	3 947	10.91
Stomach	1 761	10	3.3	0.60	1 668	5	5.1	0.52	2 274	6.28
Leukaemia	1 254	11	2.4	0.30	1 021	11	3.1	0.27	2 983	8.24
Larynx	1 138	12	2.2	0.38	1 112	9	3.4	0.37	2 688	7.43
Ovary	1 092	13	2.1	0.66	769	12	2.3	0.51	2 531	13.86
Pancreas	848	14	1.6	0.27	707	14	2.1	0.23	583	1.61
Brain, central nervous system	846	15	1.6	0.22	755	13	2.3	0.21	1 961	5.42
Nasopharynx	844	16	1.6	0.24	361	19	1.1	0.12	2 246	6.21
Hodgkin lymphoma	723	17	1.4	0.16	315	21	0.96	0.08	2 116	5.85
Kidney	683	18	1.3	0.19	430	15	1.3	0.11	1 645	4.55
Corpus uteri	668	19	1.3	0.48	149	24	0.45	0.11	1 847	10.11
Lip, oral cavity	667	20	1.3	0.20	238	23	0.72	0.07	1 554	4.29
Gallbladder	495	21	0.94	0.17	358	20	1.1	0.11	575	1.59
Multiple myeloma	475	22	0.90	0.15	415	17	1.3	0.13	947	2.62
Oesophagus	456	23	0.86	0.14	425	16	1.3	0.14	422	1.17
Liver	428	24	0.81	0.14	411	18	1.2	0.13	324	0.90
Anus	274	25	0.52	0.09	104	26	0.32	0.03	607	1.68
Melanoma of skin	229	26	0.43	0.07	148	25	0.45	0.04	564	1.56
Vulva	224	27	0.42	0.12	98	27	0.30	0.04	550	3.01
Salivary glands	135	28	0.26	0.03	58	30	0.18	0.01	259	0.72
Testis	134	29	0.25	0.06	27	34	0.08	0.01	431	2.40
Hypopharynx	130	30	0.25	0.03	58	29	0.18	0.01	193	0.53
Oropharynx	111	31	0.21	0.03	47	32	0.14	0.01	276	0.76
Kaposi sarcoma	84	32	0.16	0.01	50	31	0.15	0.01	177	0.49
Vagina	80	33	0.15	0.05	34	33	0.10	0.02	179	0.98
Mesothelioma	66	34	0.13	0.02	60	28	0.18	0.02	65	0.18
Penis	9	35	0.02	0.00	3	35	0.01	0.00	21	0.12
<b>All cancer sites</b>	<b>52 783</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>14.67</b>	<b>32 962</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>9.28</b>	<b>109 189</b>	<b>301.70</b>

Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2005\_2007 (édition 2012) avait rapporté 1 290 nouveaux cas de CBP, soit 12,3% du

total des cancers (le premier rang chez le sexe masculin et 9<sup>ème</sup> chez le sexe féminin) [2].

**Tableau 12 : Incidence du cancer du poumon chez l'homme, RCRC, 2005 - 2007 [2]**

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	373	380	389	1142
Incidence brute	20,7	20,8	21	20,8
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	3,47	3,41	3,47	3,45
Incidence standardisée sur la population marocaine	19,5	19,6	19,5	19,5
Incidence standardisée sur la population mondiale	26	25,9	25,9	25,9
Pourcentage par rapport au total des cancers	22,2	21,3	18,7	20,7
Pourcentage par rapport au total des cancers* (peau exclue sauf mélanome)	23,4	22,7	20,1	22,1

**Tableau 13 : Incidence du cancer du poumon chez la femme, RCRC, 2005 - 2007 [2]**

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	51	46	51	148
Incidence brute	2,7	2,4	2,7	2,6
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0,46	0,29	0,31	0,35
Incidence standardisée sur la population marocaine	2,6	2,2	2,4	2,4
Incidence standardisée sur la population mondiale	3,3	2,7	2,8	2,9
Pourcentage par rapport au total des cancers	2,6	2,2	2,2	2,3
Pourcentage par rapport au total des cancers (peau exclue sauf mélanome)	2,6	2,3	2,3	2,4

Le registre des cancers de Rabat (RCR) 2005 avait rapporté 87 nouveaux cas de CBP C'est le cancer le plus fréquent chez le sexe masculin à Rabat avec une incidence 7 fois plus élevée que chez le sexe féminin (8ème rang chez la femme) [3].

**Tableau 14 : Incidence du cancer du poumon RCR**

	Total المجموع	Hommes ذكور	Femmes إناث	
Nombre de cas	87	76	11	عدد الحالات
Incidence brute (pour 100 000)	13,7	24,8	3,4	معدل الإصابة الخام (في 100,000)
Incidence standardisée sur la population mondiale (IC à 95%)	14,1 (11,1 - 17,1)	25,9 (20,0-31,8)	3,3 (1,3-5,3)	معدل الإصابة حسب القياس العالمي
Incidence standardisée sur la population marocaine (IC à 95%)	11,1 (8,8-13,4)	19,9 (15,4-24,4)	2,8 (1,1-4,5)	معدل الإصابة حسب القياس المغربي
Risque cumulé 0-74 ans (%)	1,7	3,0	0,4	الإختطار التراكمي 74-0 سنة (%)

## B. Répartition selon le sexe :

**Tableau 15 : répartition des cas selon le sexe dans différentes séries.**

Série	Région	Homme %	Femme %	Sexe/ ratio
Moussoki 2014 [4]	France	75%	25%	3
RCRC2005-2007 [2]	CASABLANCA	88,5%	11,5%	7,7
RCR 2005 [3].	Rabat	87,4%	12,6%	6,9
<b>Notre série</b>	<b>Fès</b>	<b>77%</b>	<b>23%</b>	<b>3,5</b>

La prédominance masculine La prédominance masculine peut être expliquée par les habitudes tabagiques : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive, les professions à risque...



Malgré une stabilisation, voire une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques en Europe comme aux États-Unis chez les femmes, la prédominance masculine reste classiquement notée dans le cancer bronchique.

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 77 % avec un sexe -ratio de 3,5.

### **C. Répartition selon l'âge :**

L'âge médian de diagnostic du Cancer bronchique varie selon les pays, le niveau des soins et les habitudes tabagiques des populations. Il se situe actuellement en France à 67 ans chez l'homme, 65 ans chez la femme [1].

Évolution du taux d'incidence entre 1990 et 2018 : -0,3 % par an en moyenne chez l'homme (2010-2018), +5,3 % par an en moyenne chez la femme [1].

L'âge moyen de survenue du Cancer bronchique est variable d'une série à l'autre.

Le cancer bronchique primitif se distingue dans notre série par un âge moyen de 58,5 ans avec des extrêmes allant de 26 ans à 88 ans. La tranche d'âge comprise entre 55 et 59 ans totalise 77.77 % des cas.

**Tableau 16 : Répartition du cancer bronchique dans la littérature selon l'âge.**

Série	Région	Nombre des cas	Age moyen
Moussoki 2014[4]	France	63	66 ans
RCRC2005-2007 [2]	CASABLANCA	1290	59,5 ans
RCR 2005 [3].	Rabat	87	59,5 ans
Notre série	Fès	9	58,5ans

## **D. FACTEURS DE RISQUES :**

### **i. Le tabagisme :**

La relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1ère fois en 1898 et ensuite clairement démontrée dans des études de cohorte dans les années 1950 et 1960. L'Agence International de Recherche sur le Cancer estime que dans les populations avec une consommation tabagique prolongée, la proportion de cancers du poumon due au tabagisme était de plus de 90 %. Selon des études menées en Europe, au Japon et en Amérique du Nord, 91 % des cancers du poumon chez les hommes et 69 % chez les femmes étaient attribuables au tabagisme [5], La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les éléments principaux, et la notion de « paquets-années » tient compte de ces deux paramètres.

Le tabagisme passif a été reconnu comme cancérigène certain pour le poumon en 2004 par l'Agence International de Recherche sur le Cancer, il serait responsable de 6 % des cancers bronchiques [6, 7]

En effet 100 % de nos patients étaient des fumeurs tous de sexe masculin, cette dominance masculine est due d'après Kaptue [8] à La limitation culturelle et économique du tabagisme féminin, les femmes sont en revanche exposées aux conséquences néfastes du tabagisme passif lorsque le conjoint est tabagique



**Tableau 17 : Répartition des patients selon le tabagisme dans différentes séries.**

Série	Région	Tabagisme actif	Tabagisme passif	Consommation tabagique moyenne
Moussoki 2014 [4]	France	94% (21%Femmes)	6% (Femmes)	40,3P/A
Kaptue 1999-2003[8]	Mali	69,4% (0%Femmes)	5,5% (Femmes)	21 P/A
<b>Notre série</b>	<b>Fès</b>	<b>77 % (0% femmes)</b>	<b>23 % (Femme)</b>	<b>31 P/A</b>

En fait 77 % de nos patients étaient des fumeurs tous de sexe masculin, cette prédominance masculine est due d'après Kaptue [8] à La limitation culturelle et économique du tabagisme féminin, les femmes sont en revanche exposées aux conséquences néfastes du tabagisme passif lorsque le conjoint est tabagique.

Quand au tabagisme passif ; il était noté chez toutes les femmes de notre série soit 23 %, ce qui met en face l'hypothèse de la susceptibilité génétique des femmes au tabac [8].

La consommation tabagique moyenne dans notre série était de 31 paquets/Année, elle dépasse 20 paquets/Année dans toutes les séries

**ii. Les facteurs de risques professionnels :**

L'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) estime que 4 à 8,5 % de tous les cancers seraient d'origine professionnelle, et ce chiffre atteindrait environ 15 % dans le cas du cancer du poumon. Associé au tabagisme, le risque de développer ce cancer suite à une exposition professionnelle serait augmenté de 20 à 50 %. Cependant, par manque d'informations et en raison d'une longue période

écoulée entre l'exposition et le diagnostic (parfois plusieurs dizaines d'années), le lien entre le cancer et l'origine professionnelle est souvent difficile à établir. Les services de médecine professionnelle sont spécialisés dans la recherche de ce lien potentiel.

Les produits cancérigènes peuvent être de nature chimique, physique ou biologique. Le plus connu est l'amiante. L'exposition professionnelle ou environnementale aux fibres d'amiante multiplie par 5 le risque de développer un cancer pulmonaire. Si les personnes exposées fument, le risque de cancer pulmonaire est alors 50 à 90 fois plus élevé que dans la population générale, en raison de l'effet combiné des deux produits [9]. L'amiante est également responsable de l'apparition de mésothéliome pleural malin, cancer rare et très agressif qui touche la plèvre.

D'autres substances cancérigènes augmentent également le risque de cancer du poumon lié à une exposition professionnelle. Ce sont notamment les rayonnements ionisants (radiations utilisées en radiologie médicale ou dans l'industrie et également émises par les centrales nucléaires), les goudrons (comprenant plus d'une cinquantaine de composés, pour la plupart cancérigènes), les huiles de houille (plus couramment appelée charbon) et les suies de combustion du charbon. De plus certains métaux, parmi lesquels l'arsenic, le chrome, le nickel, la silice, le fer (et les oxydes de fer), ainsi que le cobalt et le tungstène, sont reconnus comme facteurs de risque de cancer du poumon d'origine professionnelle. Pour limiter les expositions, plus particulièrement aux rayonnements ionisants, des mesures de protection sont mises en place au sein des entreprises [10] [11].

Aucun facteur professionnel de cancer bronchique n'a été retrouvé dans notre série.

**iii. Les facteurs de risques non professionnels :**

- La pollution atmosphérique :

La mortalité par cancer du poumon est plus importante en milieu urbain qu'en milieu rural [12]. Les hydrocarbures polycycliques aromatiques provenant de la combustion du fuel fossile et des émissions du diesel plus abondant dans l'air urbain pourraient expliquer cette observation [13]

- L'alimentation :

Une analyse regroupant 8 études prospectives concernant 3.206 cas détectés de cancer du poumon parmi 430.281 sujets suivis pendant 6 à 16 ans a démontré, pour une consommation tabagique identique, une réduction de 16 à 23 % du cancer bronchique chez les individus consommant régulièrement des fruits. L'effet protecteur de la consommation de légumes est moins important [14].

- Co morbidités :

Comme Tockman l'a démontré en 1994, à consommation tabagique égale, les patients porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ont un risque relatif significativement plus important de développer un cancer du poumon, quel que soit le type histopathologique de celui-ci [15]. Les fibroses et les cicatrices pulmonaires augmentent aussi le risque du cancer du poumon, particulièrement celui d'adénocarcinome.

Aucun antécédent respiratoire n'a été retrouvé dans notre série.

- Prédisposition génétique :

La relation entre tabagisme et cancer du poumon est indiscutable. Mais, comme seuls 10 à 15 % des fumeurs réguliers et que des personnes n'ayant jamais fumé développeront cette pathologie, on pense qu'il existe une certaine sensibilité

génétique aux agents cancérigènes environnementaux. Quelques études se sont concentrées sur le polymorphisme génique au niveau des voies métaboliques d'activation des substances cancérigènes, des voies de détoxification et des mécanismes de réparation de l'ADN [16]

## **II. Etude diagnostique :**

### **A. Aspects cliniques :**

#### **a. Signes respiratoires [17] :**

Ils sont aspécifiques mais constituent souvent le motif de consultation initiale.

##### - La toux :

Son aggravation ou sa modification récente, son allure quinteuse, sa résistance aux thérapeutiques habituelles doit attirer l'attention.

##### - La dyspnée :

Inspiratoire avec wheezing doit attirer l'attention et faire suspecter une obstruction d'un gros tronc.

##### - La douleur thoracique :

De siège variable mais fixe et tenace, résistantes aux traitements antalgiques habituels.

##### - Hémoptysie :

Il s'agit d'un symptôme qui, en l'absence de pathologie connue chez le patient, est une indication d'endoscopie bronchique.

- Les épisodes respiratoires aigus d'allure infectieuse constituent un mode de début fréquent : un épisode infectieux respiratoire inhabituel chez un fumeur justifie un contrôle radiologique voir une bronchoscopie et un scanner thoracique en cas de résolution incomplète ou de récurrence.

**Tableau 18 : répartition des signes respiratoires au moment du diagnostic dans les différentes séries.**

Série	Région	Douleurs thoraciques	Toux	Hémoptysie	Dyspnée
Kaptue [8] 1999–2003	Mali	72,2%	56,6%	16 ,7%	22,2%
Ndiaye et al [18]. 2010–2013	Sénégal	48,15%	67,86%	–	60,71%
Notre série	Fès	11%	66%	11%	44%

**b. signes en rapport avec l’extension locorégionale : [17, 19,20]**

Ces signes sont en rapport avec l’envahissement locorégional de la tumeur :

- Syndrome cave supérieur, syndrome de Pancoast–Tobias, paralysies phréniques Pleurésie, dysphonie, wheezing, dysphagie, tamponnade, arythmie cardiaque...
- Adénopathie sus-claviculaire généralement de consistance élastique, mobile ou fixée au plan profond.

Dans notre série, des adénopathies périphériques ont été notées chez 2 patients (22%).

**c. Signes en rapport avec l’extension métastatique : [21,22].**

Les métastases sont retrouvés d’emblée dans 45% à 50% des CBNPC et dans plus de 70% des CBPC. Les localisations les plus fréquentes sont : les surrénales, l’os, le système nerveux central et le foie. Les métastases surrénaliennes sont fréquentes mais le plus souvent asymptomatiques.

Dans notre série les métastases surrenaliennes ont été objectivées chez 33 % des cas.

Les métastases osseuses sont d'emblée multiples dans 80 % des cas. Les douleurs sont le principal symptôme révélateur, le cancer du poumon est la première cause de compression médullaire, de fracture pathologique et d'hypercalcémie

Dans notre série : Le bilan d'extension avait objectivé des métastases osseuses chez 1 Patients (11%).

Les métastases cérébrales se manifestent de façon aiguë par des convulsions partielles ou généralisées, une hypertension intracrânienne ou des pseudos accidents ischémiques transitoires, d'autres symptômes plus progressifs peuvent en être les signes révélateurs tels que les céphalées, les nausées ou vomissements, les signes neurologiques focaux, les troubles cognitifs ou encore l'altération des fonctions supérieures, dans 10 % des cas, elles sont totalement asymptomatiques.

Les métastases cérébrales ont été objectivées chez 1 de nos patients (11%).

**Tableau 19 : répartition des métastases les plus fréquentes dans les différentes séries.**

	Métastase osseuse	Métastase cérébrale	Métastase Surrenalienne	Métastase Hépatique
Djeddi [23]	27,90%	11,62%	20,93%	9,30%
Notre série	11%	11%	33%	11%

**d. Syndromes paranéoplasiques :**

Hypercalcémie paranéoplasique, hyponatrémie du syndrome de Schwartz-Bartter, ...

Les signes sont parfois discrets ou tardifs. Tout signe clinique doit être un signal d’alarme chez un fumeur de plus de 40ans

La fréquence des syndromes paranéoplasiques dans le Cancer bronchique est estimée selon les auteurs entre 7% et 15% [24], dans notre série, la fréquence des syndromes paranéoplasiques était de 11 % ce qui correspond nettement à celle décrite dans la littérature.

**e. Signes généraux :**

Tels que l’amaigrissement, l’anorexie, l’asthénie, la fièvre qui ne sont pas spécifiques mais lorsqu’ils sont présents sont de mauvais pronostic.

L’état général peut être quantifié par l’indice performance status de l’OMS :

**Tableau 20 : répartition en fonction d l’indice performance statuts de l’OMS dans les différentes séries.**

Série	Indice performance statuts de l’OMS		
	0	1	2
Etude OAK [25]	315 (37.1%)	535 (62.9%)	0 (0%)
Etude Keynote 024 [25]	107 (35.08%)	197 (64.59%)	1 (0.3%)
Notre Etude	0 (0%)	8 (89%)	1 (11%)

## **B. Aspect radiologique : [26]**

### **i. Radiographie du thorax :**

La radiographie thoracique face et profil est l'examen d'imagerie qui doit être réalisé en première intention devant toute suspicion clinique de Cancer bronchique. Elle est d'accès facile et permet une première orientation rapide; sa normalité n'exclut pas le diagnostic. Mais justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de malignité.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires.

La probabilité de malignité augmente avec la taille, les limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l'absence de calcifications, et l'évolutivité.

Les tumeurs centrales se révèlent souvent sous forme d'une opacité péri-hilaire polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe arrondie mais irrégulière avec ou sans atélectasie.

Tous ces caractères sont inconstants, d'autres aspects sont possibles tels que l'abcès en amont d'une sténose bronchique, la pleurésie, une excavation centrale à contours irréguliers.



**Figure 19 : opacité péri-hilaire droite à contours irréguliers [27]**



**ii. Scanner thoracique :**

La TDM thoracique doit être réalisée systématiquement avec injection d'un produit de contraste iodé sauf contre-indication.

Elle permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation, un éventuel envahissement médiastinal et ses contacts avec les structures adjacentes.

En fenêtres médiastinales, elle permet tout particulièrement de préciser les rapports de la tumeur avec la veine cave supérieure, les cavités cardiaques, les artères pulmonaires, l'aorte, l'oesophage et la paroi thoracique.

Des coupes abdominales hautes sont généralement réalisées dans le même temps afin d'anticiper le bilan d'extension, et d'explorer le parenchyme hépatique et les surrénales. Une TDM thoracique normale n'élimine pas formellement le diagnostic de CBP. En cas de persistance de signes cliniques (toux, hémoptysie), les investigations doivent être complétées par une bronchoscopie souple.



**Figure 20 : masse hilare droite [27]**



**Figure 21: masse excavée et à contours irréguliers et spiculés [27]**

### **C. Les signes biologiques :**

Il n'y a aucun signe biologique spécifique du cancer bronchique : hyponatrémie, syndrome inflammatoire, hypercalcémie, perturbation de bilan hépatique...

### **D. Diagnostic histologique des cancers bronchiques :**

Le diagnostic de CBP doit toujours être confirmé par une analyse cytologique (cytobloc) ou histologique de la tumeur. Les prélèvements réalisés doivent être suffisamment importants en taille et en nombre afin de permettre une analyse histologique et des recherches complémentaires telles qu'une analyse immunohistochimique (TTF1, CK5-6, CK20, CK7) ou moléculaire.

Le choix de la technique utilisée pour réaliser le prélèvement dépend de la localisation de la tumeur et de l'état général du patient.

#### **a. Cytologie :**

Le diagnostic cytologique par aspiration bronchique, lavage bronchique, ponction pleurale, aspiration ganglionnaire transcarénaire ou transbronchique, ne permet en général que d'affirmer la présence d'une prolifération carcinomateuse sans pouvoir préciser le type histologique.

#### **b. La fibroscopie bronchique :**

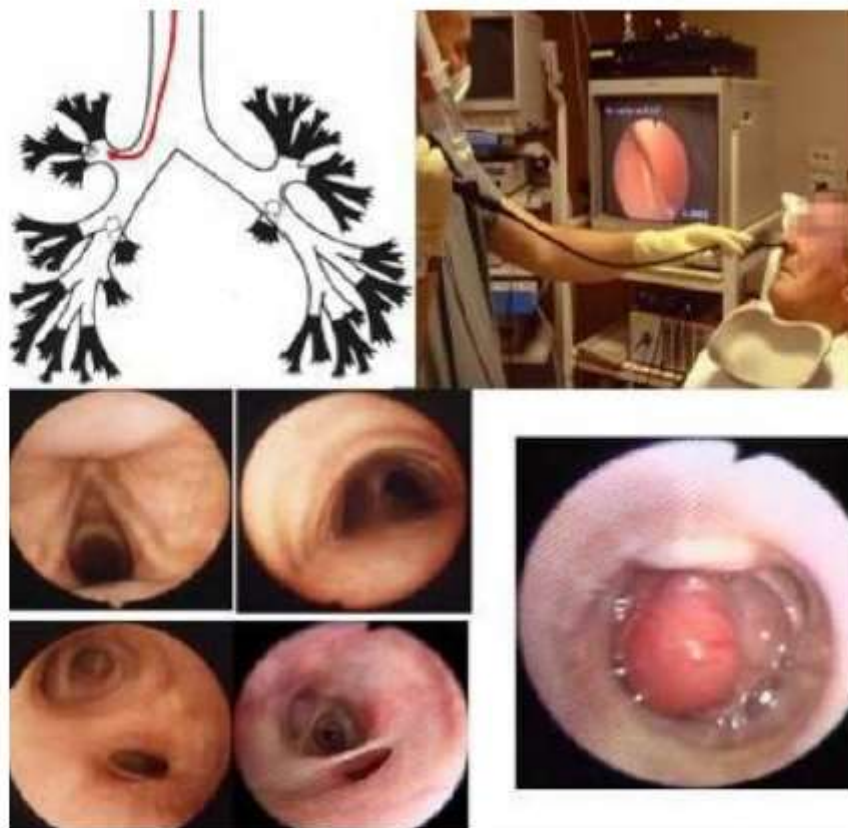
La bronchoscopie souple est l'examen de première intention, ce d'autant que la tumeur est proximale. Elle est réalisée sous anesthésie locale ou générale. Dans les formes proximales, elle peut montrer un bourgeon endobronchique, une irrégularité de la muqueuse, une compression extrinsèque.

Il est recommandé de réaliser trois à cinq biopsies accompagnées d'un brossage, d'un lavage et d'une aspiration pour obtenir une rentabilité estimée 80 % [28].

Des biopsies d'éperons, notamment sus-jacents, peuvent être réalisées pour préciser l'extension tumorale et guider le choix thérapeutique.

Dans les formes distales, la fibroscopie bronchique est souvent normale, mais la rentabilité de l'examen peut être améliorée par un lavage broncho alvéolaire.

Si l'examen endo-bronchique ne permet pas d'obtenir un diagnostic cytologique ou histologique, des biopsies peuvent être réalisées par des techniques plus invasives.



**Figure 22 : La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous segmentaire.**

Elle est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Des biopsies bronchiques sont réalisées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral, infiltration) et les éperons sus-jacents. Les biopsies doivent être multiples [29].

**c. Ponction/ biopsie transpariétale à l'aiguille : [30].**

La ponction biopsie par voie transpariétale sous TDM présente une très bonne sensibilité (90 %) et une très bonne spécificité (97 %) [31].

Cette technique est indiquée si la bronchoscopie souple est non contributive et que la lésion est accessible, elle peut être réalisé d'emblée en cas de lésion périphérique, cependant la bronchoscopie devra tout de même être réalisée car la présence d'un nodule périphérique multiplie par trois la probabilité d'avoir un cancer central.

La ponction biopsie sous TDM présente un risque élevé de pneumothorax (20%) mais un drainage est rarement nécessaire [32].

**d. Biopsie pleurale [33].**

Cet examen extrêmement simple doit être réalisé devant tout épanchement pleural chez un patient suspect de CBP. Sa sensibilité globale est de l'ordre de 63 %. [34-35].

La biopsie pleurale se fait soit « à l'aveugle » sous anesthésie locale à l'aiguille (Castelain, Abrams), mais la méthode diagnostique « de référence » des épanchements pleuraux néoplasiques est la réalisation de biopsies sous thoracoscopie, avec une sensibilité > 95 % [36-37].

**e. Thoracotomie /thoracoscopie : [33].**

Dans un petit nombre de cas, le diagnostic histologique de CBP n'est apporté que lors d'un abord chirurgical. En pratique, ce type de chirurgie n'est recommandé qu'en cas de forte suspicion de cancer bronchique et si une exérèse à visée curatrice paraît réalisable.

**f. Médiastinoscopie [38].**

Elle précise la nature néoplasique d'une adénopathie médiastinale suspecte en TDM en réalisant des biopsies, différenciant ainsi les ganglions tumoraux et inflammatoires.

**g. L'échoendoscopie : [39].**

L'écho-endoscopie va permettre la réalisation de prélèvements à l'aiguille de la tumeur, ou le plus souvent d'adénopathies, sous repérage échographique. La sensibilité diagnostique globale de cette technique serait de 56 % [40].

**h. Marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs ne sont d'aucun apport au diagnostic positif et les recommandations actuelles sont de ne pas les doser en routine [41].

### **III. Bilan d'extension :**

Il permet de compléter l'imagerie initiale, lorsque le diagnostic de cancer est posé afin d'en connaître le stade précis en évaluant le statut tumoral (T), ganglionnaire (N) et métastatique (M) : stade TNM

La prise en charge thérapeutique dépendra alors de ce stade [42].

Le scanner thoracique et la fibroscopie bronchique réalisés lors du bilan initial permettent une évaluation de l'extension locorégionale de la tumeur.

#### **A. Bilan d'extension locorégional**

- La TDM thoracique injecté :

C'est l'examen de référence qui permet d'apprécier la taille de la tumeur, l'extension au médiastin, à la plèvre, et à la paroi thoracique, l'existence de localisations au niveau du parenchyme homo et/ ou controlatéral ainsi que l'évaluation du statut ganglionnaire [43].

- La fibroscopie bronchique :

Elle Précise en plus du diagnostic positif, l'existence ou non d'une paralysie de la corde vocal, la distance par rapport à la carène et avec biopsies systématiques des éperons proximaux et de la carène, elle permet d'évaluer l'extension endobronchique de la tumeur [44].

- La biopsie pleurale :

Si pleurésie associée. Dans notre série la biopsie pleurale avait permis d'objectiver des métastases pleurales dans 33 % des cas. Kaptue [8] avait rapporté un taux de 8,3%.

- La médiastinoscopie :

Elle explore les adénopathies médiastinales et latérorachéales hautes situées.

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié d'une médiastinoscopie dans le cadre du bilan d'extension.

➤ IRM

Elle ne montre pas de supériorité par apport à la TDM et est considérée comme n'apportant aucune précision supplémentaire. Elle reste utile pour étudier des plans de clivage éventuels entre des tumeurs de l'apex pulmonaire et les vaisseaux, structures nerveuses et osseuses [45].

➤ Echographie transoesophagienne :

Elle explore l'atteinte vasculaire, cardiaque et oesophagienne.

## **B. Bilan d'extension à distance :**

➤ L'échographie abdominale :

Elle est pratiquée de principe.

C'est un examen sensible, elle est réalisée de principe pour la détection des métastases hépatiques. Elle permet de faire des biopsies hépatiques échoguidées au moindre doute, surtout devant une anomalie isolée [46].

L'échographie abdominale était réalisée systématiquement chez tous les patients, elle avait permis d'objectiver des métastases hépatiques chez 1 patient.

➤ Dans notre série la TDM thoracique avec coupes basses :

Elle était réalisée chez tous Les patients, dans la série Bamba [47] elle était réalisée dans 93,55% des cas. Elle avait permis d'objectiver des métastases surrénaliennes chez 3 de nos patients (33 %), hépatiques chez 1 patient (11 %), pancréatiques chez 1 patient (11 %).

➤ Une imagerie cérébrale :

Une TDM ou une IRM cérébrale mais le scanner reste un examen acceptable et plus accessible [33].

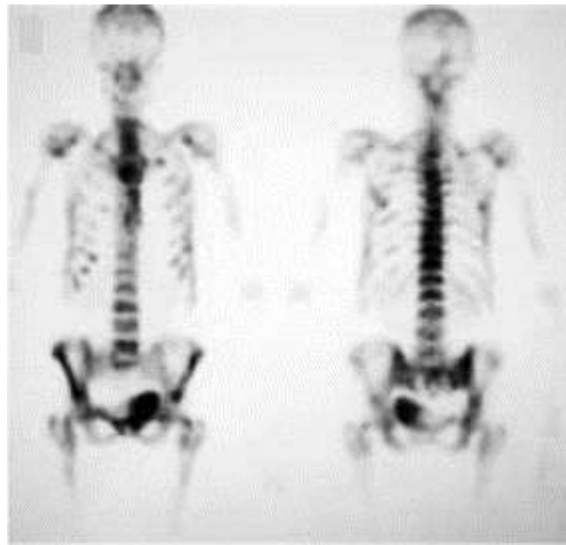


Dans notre série la TDM cérébrale avait permis de détecter des métastases cérébrales chez 1 patients (11 %). Dans la série Bamba [48] la TDM cérébrale était réalisé dans 69,68%.

➤ La scintigraphie osseuse :

Dans la pratique, elle est souvent demandée en présence d'un point d'appel clinique (les douleurs osseuses, une hypercalcémie, une augmentation des phosphatases alcalines). Cet examen est sensible, mais non spécifique en l'absence de signes cliniques d'appel [49].

Dans notre série la scintigraphie osseuse, elle avait permis de détecter des métastases osseuses chez 1 patient (11%). Dans la série Aflalo et al [50], elle avait permis d'objectiver les métastases osseuses dans 30,76% .Ouboukdir et al [51] avait rapporté un taux des métastases osseuses de 48,52%



**Figure 23 : une scintigraphie osseuse chez un patient porteur d'un cancer bronchique qui montre un envahissement osseux axial et périphérique diffus. [50].**

➤ La TEP scan :

Elle Permet d'étudier les données morphologiques et fonctionnelles. L'examen de référence dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire [52]. Elle est

réservée en priorité aux patients pour lesquels une chirurgie d'exérèse ou une radiothérapie est envisagée (formes localisées ou localement avancés).

Dans notre série la TEP scan, elle avait permis de détecter des métastases ganglionnaires chez 2 patients 22 %.



**Figure 24 : TEP mettant en évidence de lésions ganglionnaires médiastinales et de métastases osseuses multiples (costale droite, vertébrales, fémorale gauche) [53].**



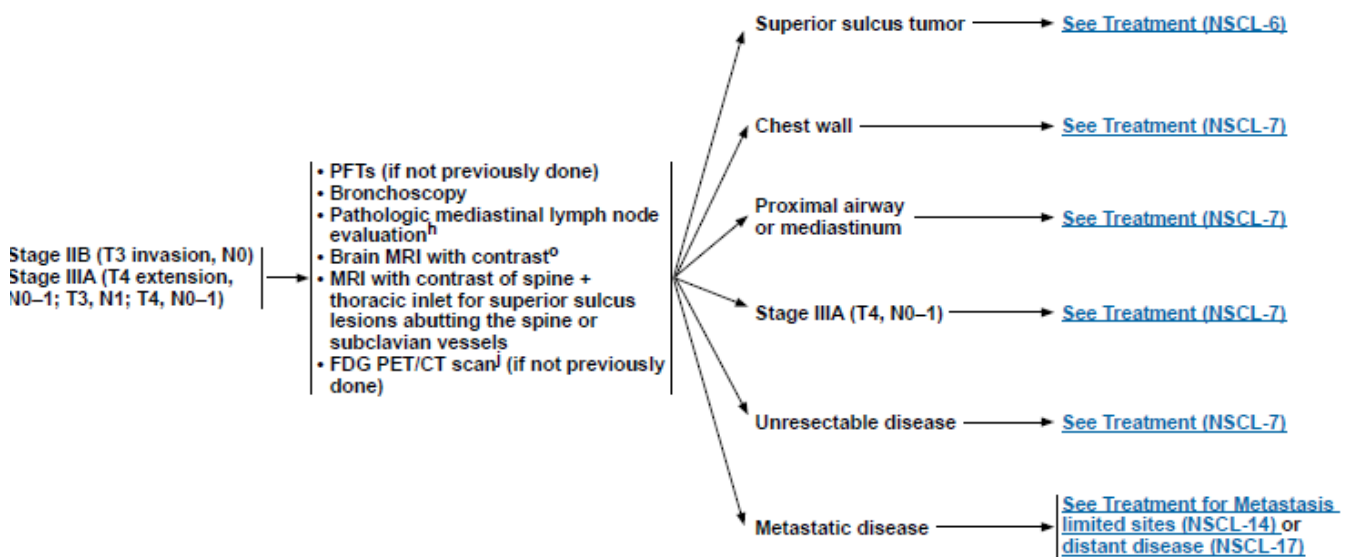
**NCCN Guidelines Version 8.2020  
Non-Small Cell Lung Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**CLINICAL ASSESSMENT**

**PRETREATMENT EVALUATION**

**CLINICAL EVALUATION**



<sup>o</sup> If MRI is not possible, CT of head with contrast.

<sup>h</sup> Methods for evaluation include mediastinoscopy, mediastinotomy, EBUS, EUS, and CT-guided biopsy. An EBUS-TBNA negative for malignancy in a clinically (PET and/or CT) positive mediastinum should undergo subsequent mediastinoscopy prior to surgical resection.

<sup>l</sup> PET/CT performed skull base to knees or whole body. Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

**Notes:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## IV. Histologie :

Dans la classification OMS de 1999, on distingue 2 types histologiques de cancer bronchique : le cancer non à petites cellules et le cancer à petites cellules [54, 55].

### A. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules :

Les cancers non à petites cellules regroupent le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome le carcinome bronchiolo-alvéolaire et le carcinome à grandes cellules.

#### a. Le carcinome épidermoïde :

Il représente 20 à 30 % des cancers bronchiques en France, tous sexes confondus.

Il est lié au tabagisme. Il est plutôt de localisation proximale et souvent diagnostiqué par biopsie bronchique. Il s'agit d'une tumeur grise blanchâtre, friable avec une prolifération de cellules carcinomateuses ressemblant aux cellules malpighiennes normales avec des ponts intercellulaires de kératine. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes.

La chronologie des lésions prénéoplasiques et néoplasiques est la suivante :

Lésions d'hyperplasie puis de métaplasie. Des lésions de dysplasie (légère, modérée à sévère) sont retrouvées au stade suivant. Ces lésions de dysplasie évoluent vers un carcinome in situ puis un carcinome invasif.

#### b. L'adénocarcinome

Il représente 30 à 40 % des cancers bronchiques en France. Il est de localisation périphérique. La méthode diagnostique la plus utilisée reste la ponction

sous scanner. Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire. La nécrose et l'hémorragie sont fréquentes.

L'adénocarcinome peut-être de type acineux, papillaire ou mixte. La forme mixte représente 80 % des adénocarcinomes pulmonaires.

L'adénocarcinome est en augmentation, surtout aux Etats-Unis et il est le type histologique le plus fréquent dans les 2 sexes [56, 57, 58]. Chez les femmes et les non-fumeurs, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent.

Plusieurs explications ont été formulées sur cette surreprésentation de l'adénocarcinome, comme l'augmentation de la consommation tabagique chez les femmes, l'augmentation des taux de nicotine et de nitrosamines contenues dans les cigarettes et l'usage accru des cigarettes à filtre mais aussi l'effet de l'alimentation, des expositions professionnelles et environnementales et certains facteurs individuels [57, 58].

**c. Le carcinome bronchiolo-alvéolaire :**

Il est représenté par une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire ou pleurale, ni métastase ganglionnaire ou à distance.

**d. Le carcinome à grandes cellules :**

Il représente 10 à 20 % des cancers bronchiques. Il s'agit d'une tumeur épithéliale indifférenciée dépourvue de composante épidermoïde ou glandulaire. Les cellules sont de grande taille avec de la nécrose.

## **B. Le carcinome bronchique à petites cellules :**

Il représente 20 % des cancers bronchiques en France et est formé de cellules de petite taille, en nappe, de forme ronde ou ovale, à index mitotique élevé. La nécrose est massive.

La proportion du cancer à petites cellules au sein des cancers bronchiques adiminué de 17.6 % à 12.95 % entre 1986 et 2002. Cependant, cette proportion tend à augmenter chez les femmes pendant la même période (28 % en 1973 et 50 % en 2002) [59].

Le cancer à petites cellules est le second type histologique voire le premier chez la fumeuse [60].

## **C. Autres tumeurs**

### **a. Les tumeurs carcinoïdes**

Elles représentent 1 à 2 % des tumeurs bronchiques. Il s'agit d'une prolifération de cellules groupées en cordons. Il y a des formes typique et atypique.

### **b. Lésions pré-invasives**

Les métaplasies et les dysplasies légères sont des lésions de bas grade.

Les dysplasies modérée, sévère et les carcinomes in situ sont des lésions de haut grade.

Les dysplasies sont constituées de nombreuses atypies cellulaires. Selon l'importance de ces atypies, la dysplasie est légère, modérée ou sévère.

Le carcinome in situ est caractérisé par des atypies cellulaires et des mitoses concernant toute l'épaisseur de l'épithélium.

L'hyperplasie atypique alvéolaire est le précurseur des adénocarcinomes et des carcinomes bronchiolo-alvéolaires. Elle se caractérise par une prolifération de cellules épithéliales atypiques, avec des mitoses rares.

L'hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique est la lésion pré-invasive des carcinoïdes typique et atypique et est le siège d'une prolifération de cellules neuroendocrines [55].

**Tableau 21 : Répartition histologique des cancers dans les différentes séries**

Séries	Région	Les types histologiques			
		ADK	CE	CBPC	Autres
Moussoki 2014 [4].	France	40,25%	27,17%	19,12%	–
RCRC [2]. 2005–2007	CASABLANCA	26,2%	33,7%	7,6%	–
RCR [3]2005.	Rabat	40,2%	35,6%	9,2%	15%
Notre étude	Fès	89%	–	11%	–

Durant ces dernières années La répartition des différents sous-types des CBNPC s'est modifiée, le type histologique d'adénocarcinome est devenu le CBNPC le plus fréquent, que ce soit chez le fumeur ou le non-fumeur [61].

Plusieurs facteurs explicatifs ont été avancés :

Le changement dans les classifications anatomopathologiques, l'utilisation du tabac blond, l'utilisation de filtre, l'augmentation des nitrosamines dans les cigarettes. Ces modifications entraînent comme conséquence une inhalation plus profonde des carcinogènes de la fumée de tabac [62–63].

La répartition histologique dans notre étude est comparable aux données de la littérature avec 89 % des CBNPC et 11 % des CBPC.

Au sein des CBNPC : L'adénocarcinome était exclusivement le seul type histologique dans notre série.



## V. Classification et stades des cancers bronchiques primitifs :

La classification TNM est une classification clinique :

**Tableau 22 : 8ème classification TNM du cancer du poumon : La taille tumorale est celle de la plus grande dimension**

T - Tumeur	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> 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).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm</b> 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 atelectasie ou pneumonie obstructive
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de moins de 7 cm</b> , 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.
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> 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(aux).
N - Adénopathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

**CLASSIFICATION PAR STADE**

<b>Carcinome occulte</b>	Tx N0 M0	<b>Stade IIIA</b>	T1,2 N2, M0
<b>Stade 0</b>	Tis N0 M0		T3 N1 M0
<b>Stade IA-1</b>	T1a(mi) N0 M0	<b>Stade IIIB</b>	T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0		T1,2 N3 M0
<b>Stade IA-2</b>	T1b N0 M0	<b>Stade IIIC</b>	T3,4 N2 M0
<b>Stade IA-3</b>	T1c N0 M0	<b>Stade IV-A</b>	T3,4 N 3 M0
<b>Stade IB</b>	T2a N0 M0		Tout M1a
<b>Stade IIA</b>	T2b N0 M0	<b>Stade IV-B</b>	Tout M1b
<b>Stade IIB</b>	T1,2 N1 M0		Tout M1c
	T3 N0 M0		

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
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

Figure 25 : 8ème classification TNM du cancer du poumon : Les TisN0M0 correspondent au stade 0 – Le T1a (mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

Dans notre série, 100% des patients avaient une pathologie métastatique au stade IV

## VI. Biologie moléculaire :

Au cours des dernières années, la prise en charge des patients atteints de carcinomes pulmonaires localement avancés ou métastatiques a évolué en prenant en compte non seulement la classification histologique mais aussi moléculaire des lésions.

Le premier sous-groupe moléculaire est ainsi défini par l'existence d'une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) et une réponse majeure aux inhibiteurs du site tyrosine kinase qui ciblent l'EGFR. Depuis, d'autres altérations génétiques, potentiellement cibles directes ou indirectes de médicaments, ont été identifiées (KRAS, HER2, BRAF, PIK3CA, ALK, ROS, RET. . .) et le typage moléculaire des tumeurs pulmonaires est devenu une routine en pratique de soin.

D'autres mutations de gènes intervenant en aval de la voie de signalisation EGFR sont également impliquées dans la cancérogénèse du poumon.

En effet n'importe quelle mutation activatrice intervenant dans la voie EGFR/RAS/RAF peut contribuer à la pathogénèse de certains cancers du poumon. Ceci introduit le fait que la présence d'altérations moléculaires supplémentaires, peut diminuer l'efficacité du traitement par ITK sur des tumeurs avec mutations de l'EGFR. Les altérations les plus fréquentes sont les mutations du gène de KRAS, celles du gène de HER2, celles de BRAF, celles de PIK3CA, la fusion du gène ALK mais aussi l'amplification de MET et la surexpression de IGF1R.

**A. Le récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) : [65]**

C'est un récepteur membranaire à tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale.

L'EGFR, également appelé HER1, est une protéine transmembranaire codée par un gène situé sur le chromosome 7.

C'est un élément clé de la voie de signalisation impliquée dans la formation et le développement de nombreux cancers.

Sur les cellules tumorales les récepteurs du facteur épidermique de croissance sont soit surexprimés, soit le nombre de copies du gène est augmenté soit il existe des mutations.

En cas de mutation activatrice, cette protéine entraîne une cascade des signaux favorisant, la prolifération cellulaire, le recrutement de nouveaux vaisseaux et la capacité des cellules à passer dans la circulation.

En bloquant ces récepteurs, on peut entraver la multiplication des cellules tumorales.

Dans notre série, aucun cas n'a eu la mutation de l'EGFR .

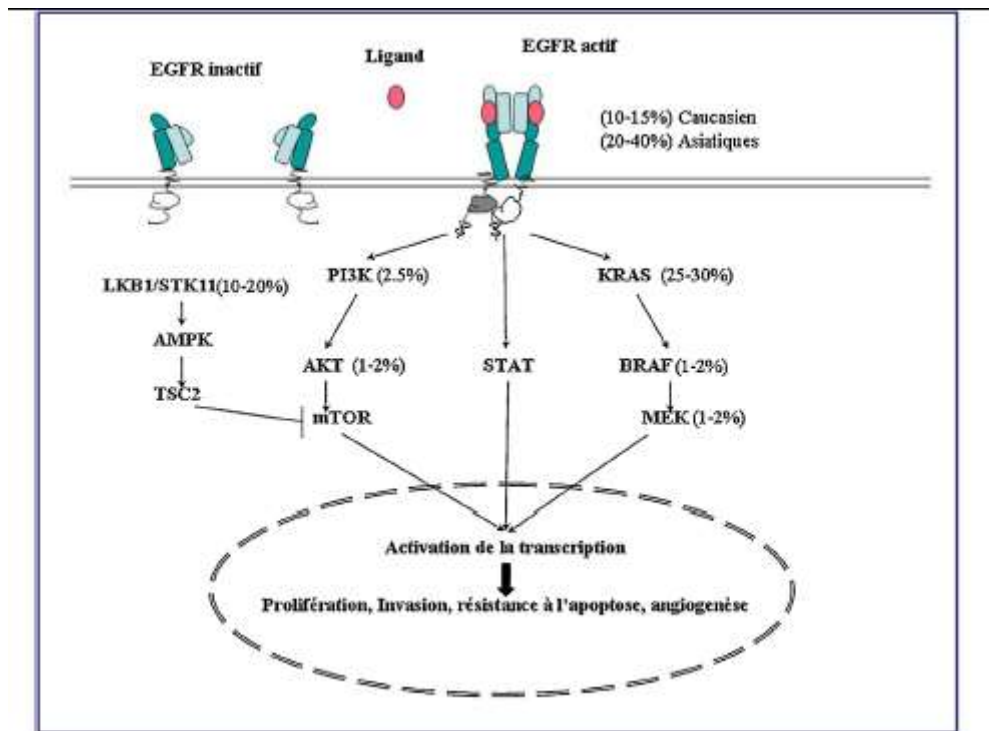


Figure 26 : Schéma simplifié de la voie de transduction du signal via l'epidermal growth factor receptor (EGFR) et fréquence altérations génétiques identifiées dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) [65].

## B. EML4-ALK :

La voie de signalisation intracellulaire d'ALK :

Son rôle majeur se présente dans les voies de prolifération cellulaire, de différenciation et d'anti-apoptose. La protéine ALK appartient à la famille des récepteurs de l'insuline. Son expression est généralement limitée aux cellules du système nerveux central.

Le récepteur envoie un signal de prolifération et de différenciation cellulaire lorsque son ligand est présent, alors lorsqu'il est absent, il envoie un signal de mort cellulaire par apoptose.

Cette mutation génétique se caractérise par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, c'est-à-dire n'appartenant pas à la même paire.

➤ Le gène de fusion EML4-ALK :

Le gène de fusion EML4-ALK a été décrit la première fois par une équipe japonaise en 2007 dans des certains cancers du poumon

Il se comporte comme un oncogène majeur dans certains cancers du poumon qui met en évidence cette translocation après une inversion sur le bras court du chromosome 2 conduisant à l'expression d'une activité tyrosine kinase chimérique. Le gène muté entraîne la production de la protéine chimérique EML4-ALK. Cette dernière présente l'activité tyrosine kinase de la protéine ALK et la régulation transcriptionnelle est, de même, sous la dépendance de la portion du gène EML4 insérée.

➤ Les conséquences, une addiction oncogénique :

Le réarrangement EML4-ALK attribue à la tumeur la dépendance de cette mutation pour sa survie. C'est ce qu'on appelle "addiction oncogénique". Le blocage de cette activité traite ainsi efficacement ce type de cancer du poumon ayant cette mutation et alors de la présence de cette protéine oncogénique.

Presque 5 % des patients présentant d'adénocarcinome du poumon sont porteurs de cette mutation.

L'étude de Soda et coll met en évidence en 2007 un gène formé par la fusion du gène codant pour « echinoderme microtubule-associated protein like 4 » dans sa portion Nterminale (EML4) et la portion intracellulaire du récepteur tyrosine kinase codée par le gène « anaplastic lymphoma kinase » (ALK) [66].

Cette fusion est formé par une petite inversion à l'intérieur du chromosome 2p qui associe l'intron 13 d'EML4 et l'intron 19 d'ALK [inv(2) (p21 ;p23)] conduisant

ainsi à un acquisition de fonction d'une tyrosine kinase chimérique oncogénique [67].

Le transcrit de fusion est décelé dans presque 5% des cancers non à petites cellules [68].

Les tumeurs porteuses de la translocation EML4-ALK atteignent plus les hommes, les patients jeunes, les non-fumeurs. Ce sont des tumeurs de petite taille qui présentent un sous-type histologique acineux, à cellules en bague à chaton ou solide avec une présence de mucus intra ou extra-glandulaire [69].

Ces mutations sont mutuellement exclusives des mutations EGFR, KRAS, HER2 ET BRAF [70,71].

La détermination du transcrit EML4-ALK se fait aujourd'hui par immunohistochimie avec un contrôle positif par FISH (hybridation in situ par fluorescence) [72, 73, 74].

Dans notre série, aucun cas n'a eu le réarrangement de l'ALK.

### **C. Angiogenèse:**

IL s'agit de la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Elle se différencie de la vasculogenèse dans laquelle des précurseurs hémangioblastiques se différencient pour constituer des vaisseaux.

Les vaisseaux sanguins proviennent de précurseurs endothéliaux et donnent une origine commune avec les cellules hématopoïétiques.

Ce processus implique, la dégradation de la matrice extracellulaire (tissu entourant les cellules), la migration et la prolifération des cellules endothéliales (cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins) à partir des veinules post-capillaires, conduisant à la formation de tubes vasculaires [75].

#### ➤ Angiogenèse et cancer :

La formation d'une tumeur maligne fait intervenir le franchissement de barrières anatomiques : invasion du tissu normal adjacent, migration à travers le réseau vasculaire afin d'envahir des organes à distance, mais également la néovascularisation pour se former au delà d'un certain volume.

La cancérogenèse, fait intervenir alors une production permanente et maintenue de facteurs de croissance pro-angiogénique par les cellules tumorales ou stromales. L'angiogenèse tumorale est la conséquence d'une altération de l'équilibre entre les facteurs pro- et antiangiogéniques.

Des activateurs, tel le VEGF, le FGF, le TGF $\beta$ , l'IL8 et inhibiteurs, tel l'angiostatine, l'endostatine, la thrombospondine, de ce processus ont été décelés.

Entre les facteurs pro-angiogénique intervenant dans la progression tumorale, le VEGF, pour Vascular Endothelial Growth Factor, est le plus spécifique et le plus puissant de la cellule endothéliale.

Le VEGF est le ligand du récepteur du VEGF, le VEGFR.

Le rôle de l'angiogenèse est alors bien mis en relief dans la progression des cancers du poumon. De même, il y a une bonne corrélation entre la densité des microvaisseaux ou l'expression de VEGF et le pronostic de la maladie [76].

#### **D. L'amplification de MET :**

La protéine MET attribue à la résistance primaire et secondaire au traitement par ITK [77].

MET se situe sur le chromosome 7q21, codant pour une tyrosine kinase, « hepatocyte growth factor receptor » (HGFR). Son amplification est associée à une résistance acquise par un switch de la tyrosine kinase. Elle est présente chez 20 % des patients résistants au traitement. Elle se trouve dans les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.



L'identification de cette amplification aboutit au développement d'ITK qui cible l'HGFR [78].

Le gène MET codant pour le récepteur à l'HGF est situé sur le chromosome 7. MET est un récepteur tyrosine kinase activant les voies PI3K-AKT-mTOR et RAS-RAF-MEK-ERK en aval de l'EGFR, entraînant la prolifération des cellules et l'inhibition de l'apoptose. Dans les CBNPC, plusieurs mécanismes d'activation de MET ont été décrits, principalement sur-expression et amplification.

L'amplification de MET intervient dans la progression tumorale par invasion tissulaire et formation de métastases. En revanche, il s'agit d'un mécanisme de résistance secondaire chez les patients présentant une tumeur EGFR mutée et traités par ITK de l'EGFR. Elle est soit exclusive ou accompagnée d'une mutation p.T790M [79].

## **E. KRAS :**

### La famille Ras :

Il s'agit des gènes Ras qui codent pour une famille de protéines membranaires jouant un rôle dans la régulation de la croissance cellulaire.

Il y a 3 types de gènes Ras, décelés d'après rétrovirus entraînant des sarcomes murins, H-Ras, K-Ras et N-Ras [80].

### Rôle :

Ce sont des gènes Ras codant pour une famille de petites protéines membranaires de 21 kDa avec activité GTPasique [81].

Les protéines Ras se trouvent sous deux formes, une forme active avec une molécule de GTP et une forme inactive lorsque le GTP est hydrolysé en GDP.

Des facteurs d'échange de nucléotide guanine interviennent au niveau du domaine intracytoplasmique du récepteur membranaire comme Sos1 après liaison

d'un facteur de croissance au récepteur de surface et favorise la dissociation d'un nucléotide guanine sur Ras, en étant responsable d'un taux élevé de Ras-GTP.

Lorsque Ras existe sous forme activée, sa fonction GTPasique applique un rétrocontrôle négatif grâce aux protéines activatrices de l'activité GTPasique de Ras, les Ras-GAP, ce qui restreint son effet sur la croissance cellulaire. Le gène suppresseur de tumeur NF1 code pour une protéine avec activité Ras-GAP [82].

Les altérations du gène Ras conduit des mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13 [83], détruisent l'activité GTPasique intrinsèque et attribue à une résistance aux GAP supprimant le rétrocontrôle négatif. Ras s'accumule sous sa forme activée et favorise l'activation de sa voie de signalisation [84].

L'activité de Ras est conditionnée par sa fixation à la face interne de la membrane cytoplasmique par des modifications post-translationnelles [85].

Un radical hydrophobe est associé après synthèse sur la partie C-terminale de la protéine par une farnésyl-transférase, lui donnant un ancrage sur la membrane cytoplasmique.

A l'état physiologique, Raf est activée par Ras après liaison d'un facteur de croissance sur son récepteur membranaire. La protéine Raf intervient au niveau de la membrane, la phosphoryle en induisant à son tour son activité sérine-thréonine kinase. Raf activée phosphoryle MEK1 /MEK2.

ERK1 et ERK2 (MAPKs) sont ainsi activées et subissent une translocation dans le noyau où elles réguleraient l'activité de plusieurs facteurs de transcription pour l'expression de gènes intervenant dans la survie et la prolifération cellulaire [86].

La protéine Ras activée intervient également sur d'autres voies de signalisation, tel la phosphoinositide 3 kinase qui agit aussi sur la cancérogénèse par la voie mTOR.

Elle intervient aussi en partenariat avec la p53 qui conduit à l'arrêt de la prolifération cellulaire avec un effet suppresseur de tumeur.

#### Les mutations du gène Ras :

Ce sont des mutations somatiques fréquentes dans le cancer du poumon, décrites pour la 1ère fois en 1984 [87].

Elles se présentent avec une prédominance dans l'adénocarcinome [88], rarement dans le carcinome épidermoïde et jamais dans le cancer du poumon à petites cellules. Le sous-type histologique possède souvent une composante mucineuse [89].

Les mutations sont retrouvés majoritairement dans le codon 12 avec une transversion  $G > T$  [90], Dans certaines circonstances dans le codon 13 et rarement dans le codon 61. De rares mutations des gènes HRas et NRas ont été décrites dans le cancer du poumon. Leur incidence est de 30% dans la population caucasienne et de 10% presque dans la population est-asiatique. Le statut K Ras est associé au statut tabagique. En fait une étude japonaise a prouvé l'augmentation de l'incidence des mutations de KRas selon l'augmentation de l'exposition au tabagisme [91].

Les mutations du gène KRas sont réciproquement exclusives des mutations du gène EGFR [92].

#### Valeur pronostique dans le cancer du poumon :

Plusieurs études ont montré que le statut de K Ras n'apparait pas être associé au pronostic dans les cancers de stade précoce alors pourrait posséder une valeur pronostique négative dans les stades avancés [93-94-95].

#### Valeur prédictive de la réponse à une chimiothérapie :

Stades précoces :

L'étude de Loriot a démontré que la chimiothérapie adjuvante présente un

bénéfice dans le groupe de patients porteur d'un phénotype sauvage [96].

Stades avancés :

L'étude d'Eberhardt et al a prouvé que la présence d'une mutation de Ras ne présente pas un facteur pronostique chez des patients traités par chimiothérapie seule [97].

Valeur prédictive de la réponse aux ITK :

La méta-analyse de Linardou et celle de Chen retrouvent un fil entre la présence de la mutation de K-Ras et l'absence de réponse aux ITK de l'EGFR [98-99].

Les gènes Ras codent une famille de protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire. La mutation du gène Ras favorise la croissance cellulaire et intervient dans la carcinogenèse. La recherche de mutations de Ras est possible par PCR sur biopsie bronchique ou pièce opératoire.

Les mutations intéressent essentiellement K-Ras et concernent 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques, dans 30 à 50% des adénocarcinomes chez les caucasiens et seulement 10% chez les asiatiques. L'incidence des mutations accroît avec le tabagisme [100], alors elles présentent 15% chez les non-fumeurs porteurs d'adénocarcinomes [101].

La protéine KRAS intervient en aval de l'EGFR dans la transduction du signal entre le récepteur et les kinases cytoplasmiques (RAF et PIK3). Il s'agit d'une GTPase ancrée à la membrane plasmique intervenant tel un commutateur on/off en recrutant et activant des protéines essentielles à la propagation du signal quand le récepteur est activé.

La conversion  $GTP > GDP$  entraîne une inactivation de KRAS et agit comme un frein de l'activation en aval.

Les mutations activatrices de KRAS présentent un évènement moléculaire fréquent dans les adénocarcinomes du poumon (20-40 %).

Ces mutations sont retrouvées dans plus de 97 % des cas sur le codon 12 ou le codon 13.

Chez les patients fumeurs des transversions (G > T ou G > C) de KRAS sont caractéristiques de l'exposition au tabac [102].

La réponse clinique est très faible voire inexistante chez les patients porteurs de mutations KRAS, ainsi ils ne sont pas éligibles à un traitement de première ligne par ITK de l'EGFR.

De même, la présence d'une mutation de KRAS induit l'exclusion d'une mutation de l'EGFR ou une translocation d'ALK et permet d'orienter le cas échéant le patient vers un essai thérapeutique qui cible la voie de signalisation en aval de KRAS [103].

## **F. Autres :**

### HER 2 :

La protéine HER2 ou erbB2 fait partie de la famille HER des récepteurs à la tyrosine kinase. [104, 105, 106,107].

Les mutations concerne la même population cible que celle des mutations EGFR [98]. alors la population est plus jeune [108, 109, 110, 111,112].

### BRAF :

BRAF appartient à la famille des Raf [113].

Les mutations du gène BRAF surviennent dans environ 1 à 3 % des adénocarcinomes pulmonaires [114,115] et concerne principalement le résidu leucine en 596 au niveau du domaine kinase et le résidu glycine en 468 au niveau du domaine d'activation.

**PI3K:**

La famille des phosphatidylinositol-3-kinase sont des kinases lipidiques qui activent.

La voie PI3K-Akt intervient essentiellement dans les cancers du poumon [116,117].

Les mutations de ce gène ont été détectées dans moins de 2% des cancers bronchiques non à petites cellules [118,119]. Elles sont également fréquentes dans les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes et surviennent parfois dans les tumeurs ayant une mutation pour l'EGFR [120].

**ROS1 :**

ROS est situé sur le bras long du chromosome 6, Des réarrangements ont été décrits dans plusieurs types tumoraux [121].

En cas des CBNPC, ils présentent 1,7 % des patients. Les caractéristiques des patients ayant un réarrangement de ROS1 sont proches de celles des patients ayant un réarrangement d'ALK.

**RET :**

Le gène RET fait partie de la superfamille des cadhérines en codant pour un récepteur tyrosine kinase, son expression est très faible au niveau du poumon.

Les réarrangements de RET concernent seulement 1—2 % des patients présentant un CBNPC, les variants sont nombreux et fait intervenir plusieurs partenaires [120].

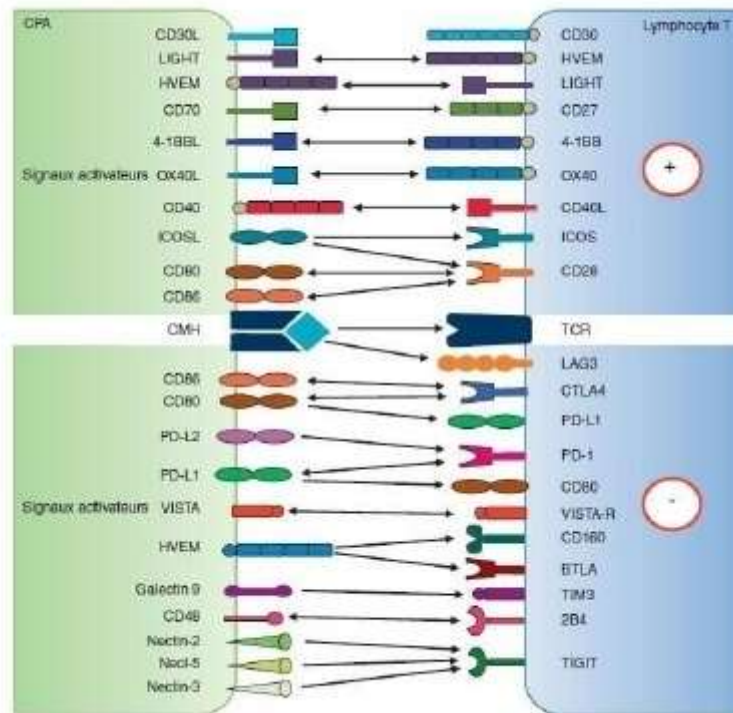
## **VII. Immunogénicité :**

### **A. Homéostasie lymphocytaire T : les points de contrôle immunologiques :**

La réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T requiert plusieurs étapes consécutives, comme leur activation et leur prolifération dans les ganglions lymphatiques, l'activation de leurs fonctions effectrices au niveau de leur site d'action dans les tissus périphériques, ou encore leur élimination. Ces étapes sont contrôlées par différents signaux activateurs ou Inhibiteurs intégrés par le lymphocyte T. [128] [127]

Ces signaux passent par des récepteurs, qui sont exprimés à différents temps de la vie du lymphocyte, appelés points de contrôle immunologiques (ou checkpoints immunologiques). Ils servent soit à amplifier la réponse, soit à la freiner. Cette régulation a lieu tant au niveau ganglionnaire qu'au niveau périphérique ; elle passe notamment par les CPA mais d'autres cellules sont capables, au niveau des tissus périphériques, d'interagir avec les lymphocytes T et d'influencer leur activité. [124]

Dans des conditions physiologiques normales, les voies de rétrocontrôle négatif permettent d'éviter une réponse excessive du système immunitaire, qui serait néfaste pour les tissus sains. C'est le cas par exemple des voies de signalisation de CTLA-4 et de PD-1. [128]



**Figure 27. Signaux de régulation des lymphocytes T : les points de contrôle Immunologiques [124]**

**i. Deux points de contrôle immunologique d'intérêt : CTLA-4 et PD-1 :**

Le récepteur CTLA-4 est exprimé par les lymphocytes T, est capable de se lier aux molécules B7 (CD80, CD86) exprimées par les CPA, tout comme CD28 mais avec une plus grande affinité. CTLA-4 agit donc comme un antagoniste compétitif de CD28. En l'absence du signal de co-stimulation médié par CD28, les lymphocytes sont anergiques : ils sont incapables de proliférer et d'exercer des fonctions cytotoxiques. Dans les conditions physiologiques normales, ce mécanisme sert à préserver la tolérance au soi. [126] [128] [129] Le récepteur PD-1 est exprimé par les lymphocytes T. Ses ligands PD-L1 ou PD-L2 sont exprimés par différents types cellulaires au sein des tissus périphériques (CPA, cellules stromales, macrophages, monocytes, cellules tumorales...). L'interaction du PD-1 avec son ligand entraîne la phosphorylation de motifs intracytoplasmiques ITIM, ce qui permet de recruter une protéine SHP-2 inhibitrice de ZAP-70. L'ensemble de la transduction du signal et



donc la prolifération du lymphocyte se trouvent bloqués. Ce mécanisme permet de limiter l'activation des lymphocytes T et d'éliminer les lymphocytes T épuisés. Dans des conditions physiologiques normales, l'expression de PD-1 et de PD-L1 a lieu quelques heures à quelques jours après le déclenchement de la réponse immunitaire, sous l'influence de différents signaux inflammatoires (essentiellement l'IFN $\gamma$ ). C'est un mécanisme de tolérance périphérique. [129][130] [131]

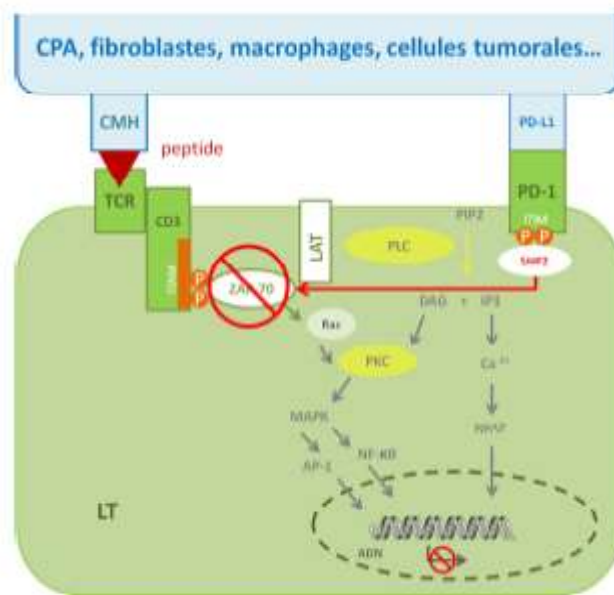


Figure 28. Voie de signalisation liée au récepteur PD-1.

Il semble que la voie PD-1/PD-L1 mène à l'arrêt du cycle cellulaire plutôt qu'à une mort cellulaire, bloquant ainsi la prolifération du lymphocyte T. [132] [133]

En résumé, la réponse immunitaire anti-tumorale implique un cycle d'événements immunologiques complexes, et les lymphocytes T jouent un rôle majeur. Les cellules T cytotoxiques lysent les cellules tumorales en collaboration avec des lymphocytes T aux fonctions auxiliaires.

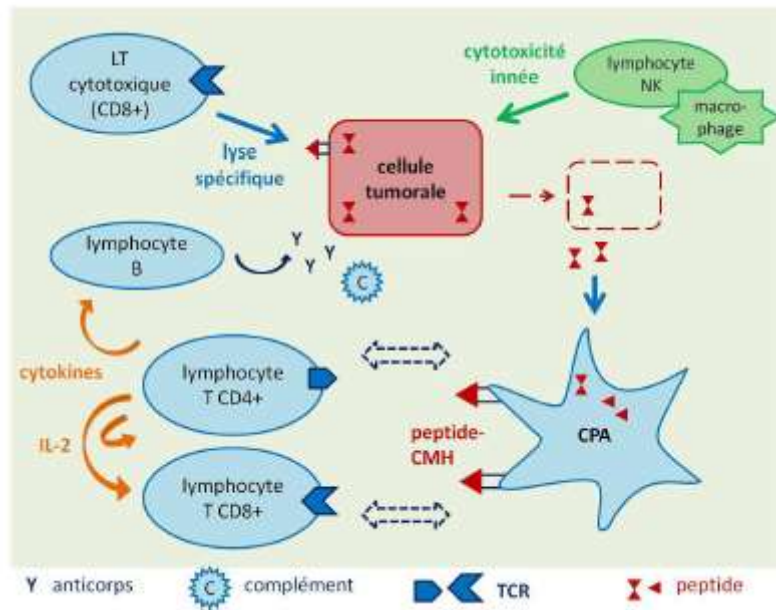


Figure 29. Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire anti-tumorale.

Le système immunitaire est donc capable d'éliminer les cellules néoplasiques grâce à une réponse complexe et finement régulée. Cependant une partie des cellules tumorales, celles qui sont les plus instables génétiquement, sont capables de détourner ces mécanismes de régulation et de cette façon diminuent leur propre immunogénicité. Face à ces cellules, le système immunitaire devient tolérant. Aussi, après une première phase d'élimination, il se produit un phénomène de pression de sélection des cellules tumorales les plus instables et les plus résistantes. D'abord, il se produit un équilibre entre le système immunitaire et les cellules tumorales survivantes. Puis finalement, l'équilibre se rompt, la tumeur échappe au système immunitaire et progresse.

ii. Mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire :

Différents mécanismes de résistance innée ou adaptative sont mis en jeu dans l'échappement d'une tumeur au contrôle par le système immunitaire.

Ce peut être une perte de l'expression antigéniques par cellules tumorales ou des ligands nécessaires aux interactions avec les cellules du système immunitaire : il en résulte une altération de la reconnaissance ces cellules tumorales par le système

immunitaire. Par exemple sont retrouvées une perte de l'expression des molécules NKG2D nécessaires à l'activation des lymphocytes NK, ou encore une déficience des molécules du CMH, nécessaires à la reconnaissance par le TCR et à l'activation des lymphocytes T. Une faible expression des molécules de la famille B7, nécessaires au signal de co-stimulation, entraîne une anergie des lymphocytes T. [123] [125] [134]

Il peut être observé une perte de molécules d'adhérence, ou une expression de molécules anti-adhérentes, ce qui empêche les interactions avec les cellules effectrices immunitaires. [125]

Les cellules néoplasiques peuvent développer une résistance à la lyse par les cellules immunitaires cytotoxiques, grâce à la perte de l'expression de FAS, ou à l'expression de signaux anti-apoptotiques leur permettant de résister aux signaux de mort cellulaire. De plus, elles peuvent induire l'apoptose ces cellules immunitaires effectrices grâce à l'augmentation de l'expression de FAS. [134]

Différents mécanismes permettent aux tumeurs de créer un environnement cytokinique favorisant la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs aux fonctions immunosuppressives. Cela peut résulter de la sécrétion par les cellules tumorales ou le stroma de cytokines immunosuppressives telles que le TGF $\beta$ , l'IL-10, l'IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase). Cela peut aussi passer par un blocage de la différenciation des cellules dendritiques, qui sont responsables, lorsqu'elles sont immatures, d'une tolérance vis-à-vis de cellules tumorales. Les CPA, sous l'influence de cet environnement cytokinique, vont exprimer des molécules de co-stimulation inhibitrices qui vont inhiber les lymphocytes T CD8+. [123] [134] [135]

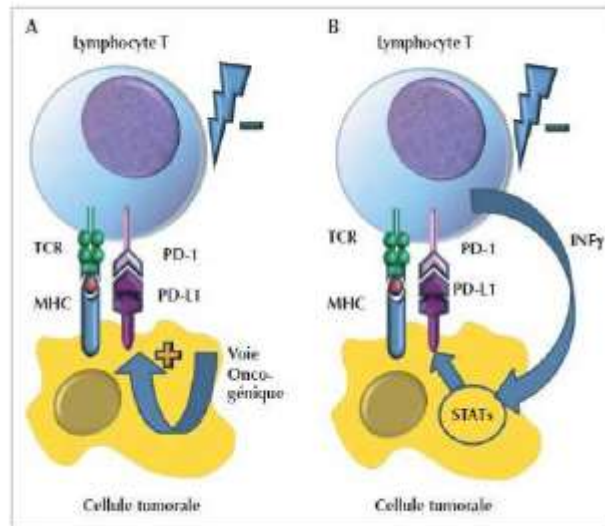
Les cellules tumorales ou du microenvironnement tumoral peuvent surexprimer des ligands interagissant avec des récepteurs inhibiteurs des lymphocytes T en détournant des voies normalement prévues pour une régulation

de la réponse immunitaire : il en résulte une immunosuppression. Le lymphocyte spécifique ne sera pas activé et ne sera pas capable de reconnaître et d'éliminer la cellule tumorale.

C'est le cas avec l'expression de PD-L1. Les cellules tumorales peuvent surexprimer PD-L1 de façon constitutive, ou bien de façon induite en réponse à des facteurs pro-inflammatoires (comme l'IFN $\gamma$ ). [136] [137] L'expression de PD-L1 met en jeu une série de voies de signalisation encore mal connues à l'heure actuelle, et aboutissant à l'activation de facteurs de transcription tels que STAT3. [138] Une délétion de PTEN ou une activation constitutive d'ALK (voie PI3K-Akt) ont été mis en évidence. [139] [140] Une expression anormale de PDL1 a été identifiée dans 19 à 100 % des CBNPC. [141]

Lorsque PD-L1, exprime par les cellules tumorales ou du stroma, interagit avec le récepteur PD-1 du lymphocyte T, ce dernier reçoit un signal qui va l'inhiber transitoirement ou définitivement. L'interaction PD-1/PD-L1 provoque une inhibition de la fonctionnalité des lymphocytes T cytotoxiques.

Les cellules tumorales peuvent donc stopper la prolifération des lymphocytes. Elles se protègent ainsi de l'action cytotoxique des lymphocytes T CD8, et échappent à la lyse tumorale.



**Figure 30. L’expression constitutive ou induite de PD–L1 inhibe les lymphocytes T cytotoxiques. [128]**

Ainsi, la cellule tumorale est capable de déjouer l’action du système immunitaire par différents mécanismes. Elle peut notamment échapper à l’action des lymphocytes T cytotoxiques en se servant de modulateurs de l’activation lymphocytaire, les checkpoints immunologiques, comme le récepteur PD-1. Le système immunitaire s’épuise, les lymphocytes T cytotoxiques ne sont plus capables de lyser les cellules tumorales.

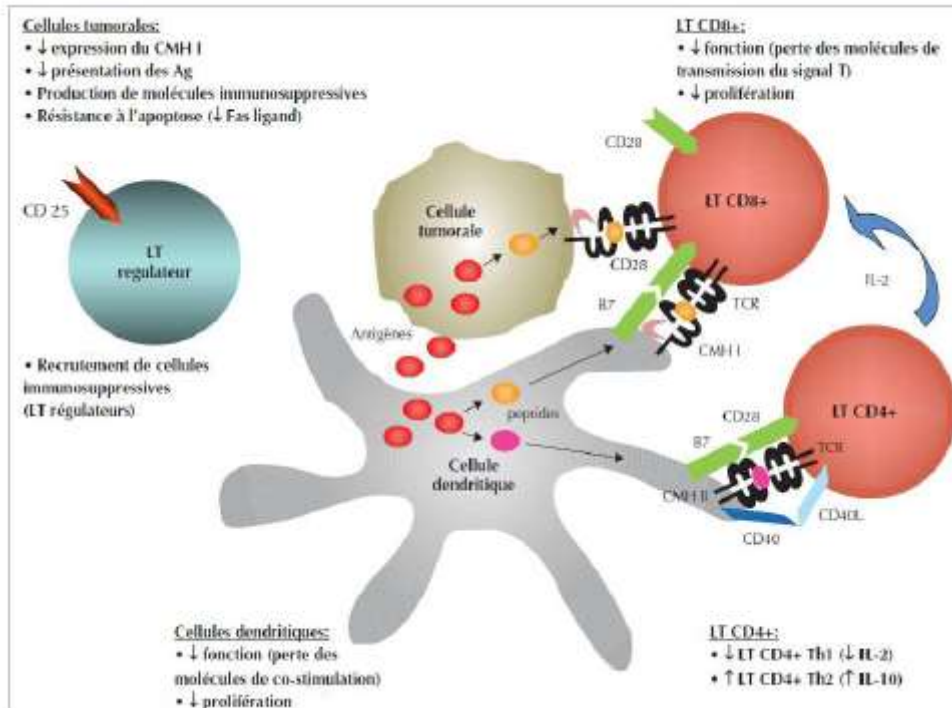


Figure 31. Schéma récapitulatif des mécanismes d'échappement tumoral. [122]

Nous avons vu que les points de contrôle ou checkpoints immunologiques jouent un rôle majeur dans le maintien de la tolérance au soi, et pour réguler la durée et l'importance de la réponse immunitaire physiologique afin de réduire son impact sur les tissus sains. Nous avons vu que les cellules tumorales sont capables de détourner ces points de contrôle immunologiques pour échapper au système immunitaire. C'est ainsi que sont les nés les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, afin de bloquer ce mécanisme d'échappement.

## **B. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les CBNPC : LES anticorps monoclonaux anti PD-1 ET ANTI PD-L1 :**

Le principe de l'immunothérapie consiste à restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale. 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.

Des anticorps monoclonaux synthétiques vont pouvoir permettre d'atteindre ces 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.

➤ MECANISME 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 précliniques, l'inhibition des interactions entre PD-1 et PD-L1 stimule une activité immunitaire anti-tumorale in vitro. Différents essais cliniques ont maintenant démontré l'efficacité des inhibiteurs de checkpoints. 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 :

- nivolumab (OpdivoR, Bristol-Myers Squibb)
- pembrolizumab (KeytrudaR, MSD)

Anticorps monoclonaux anti PD-L1 :

- atezolizumab (TecentriqR, Roche)
- durvalumab (ImfinziR, AstraZeneca)

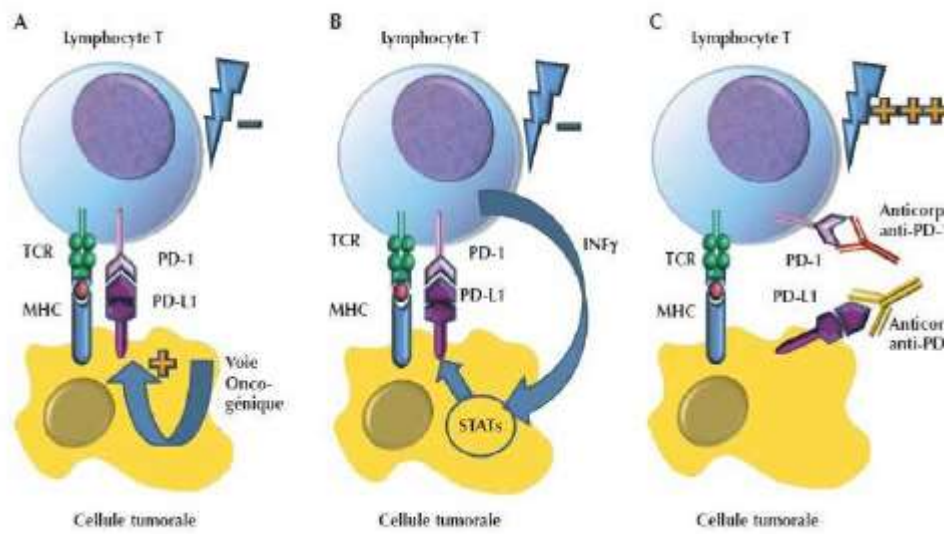


Figure 32. Mécanisme d'action des anti PD-1 et des anti PD-L1. Tire de [128]

La multiplicité des mécanismes de résistance mis en jeu par la tumeur explique l'hétérogénéité des réponses observées. Le blocage d'un seul check point semble insuffisant pour rétablir une réponse immunitaire totalement efficace et éliminer la tumeur. Ainsi, il a été envisagé de coupler plusieurs inhibiteurs, bloquant ainsi plusieurs voies d'échappement.



## **VIII. Principe de prise en charge:**

### **A. But :**

Conduire le traitement le plus adapté pour chaque patient pour supprimer ou retarder l'évolution du cancer ou des métastases, de diminuer le risque de récurrence, de traiter les symptômes de la maladie.

Alors, la prise en charge du cancer est globale et concerne tous les soins et soutiens dont le patient peut avoir besoin dès le diagnostic, durant et après les traitements : soutien psychologique, accompagnement social, prise en charge de la douleur, etc.

Il y a différents traitements, pour différents types de cancer du poumon. Afin de choisir un traitement adéquat, le médecin prendra en considération : TNM de la maladie, de l'âge du patient, ses co-morbidités, son score de performance (PS) et des caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur.

### **B. Moyens :**

#### **1. Chirurgie : [142]**

C'est le traitement de référence des formes localisées (stade I et II) chez les patients dits opérables.

L'étendue de l'exérèse dépendra de la taille de la tumeur, de l'extension ganglionnaire, des structures environnantes mais également de l'état général du patient. Un curage ganglionnaire systématique est recommandé. Une recherche anatomopathologique secondaire permettra de décider de la suite du traitement. Si l'exérèse reste incomplète, une radiothérapie (ou radio-chimiothérapie) sera proposée.

La chirurgie pourra également être discutée dans les stades localement avancés (stade IIIA).

La chirurgie palliative est indiquée dans le traitement des tumeurs métastatiques (stade IV).

## **2. Chimiothérapie : [142]**

Elle peut être adjuvante dans le traitement des stades II et IIIA et sera initiée dans les 4 à 8 semaines postopératoires.

Elle peut être couplée à la radiothérapie dans le traitement des stades localement avancés. Pour CBNPC, la chimiothérapie de première ligne associe généralement un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à une autre molécule : vinorelbine (poison du fuseau) / gemcitabine (antimetabolite) / docetaxel (taxane) / paclitaxel (taxane) / pemetrexed (antifolate) +/- bevacizumab (Ac anti-VEGF). Tandis que la chimiothérapie de première ligne en cas de CBPC, associe généralement un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'étoposide.

Le choix de l'association se fera en fonction des co-morbidités du patient, du type histologique et des éventuelles contre-indications. 4 à 6 cures sont réalisées avec une évaluation clinique et scannographique de la réponse au bout de 2 à 3 cycles.

Un traitement de maintenance sera discuté pour les patients en réponse objective ou bien stabilisés (bevacizumab, pemetrexed, gemcitabine). Le traitement de maintenance est poursuivi jusqu'à progression ou bien intolérance.

À progression, en fonction de l'état général du patient, une immunothérapie ou une chimiothérapie de 2ème ligne pourront être proposées (docetaxel, pemetrexed).

### 3. Radiothérapie : [142]

Elle est indiquée dans les stades I et II inopérables, généralement en condition stéréotaxique. Elle peut être également postopératoire dans les stades IIIA pour permettre de diminuer le risque de rechute. Une association chimio-radiothérapie concomitante est possible dans les stades IIIA non résecables, IIIB ou chez les patients récusés pour la chirurgie. Les 3 schémas les plus utilisés en chimio-radiothérapie concomitante sont : cisplatine et vinorelbine / cisplatine et etoposide / carboplatine et paclitaxel, une radiothérapie à visée palliative en condition stéréotaxique ou externe, est aussi indiqué dans stades IIIA non résecables, IIIB .

La radiothérapie externe usuelle est recommandée pour le traitement des patients inopérables de stade I ou II de taille > 5-6 cm ou présentant une atteinte N1.

La Radiothérapie stéréotaxique est recommandé pour le traitement des patients de stade T1-2N0M0, médicalement inopérables ou refusant la chirurgie.

### 4. Thérapie ciblée :

#### i. Inhibiteurs de tyrosine kinase :

L'efficacité de cette classe de médicaments repose sur le principe d'addiction oncogénique : la cellule tumorale est dépendante de l'activité de certaines protéines mutées, qui sont le résultat d'anomalies moléculaires. Les thérapies ciblées sont capables d'inhiber de façon sélective l'activité d'une protéine impliquée dans le développement tumoral (par exemple : EGFR, ALK). La présence d'anomalies moléculaires est un facteur prédictif de réponse aux thérapies ciblées, et elle oriente la stratégie thérapeutique.

Dans le CBNPC, il s'agit d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) :

- Les anti-EGFR : erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib
- Les anti-ALK : crizotinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, brigatinib.

Les recommandations actuelles préconisent la recherche systématique de certaines anomalies moléculaires, en particulier EGFR et ALK. Une mutation de l'EGFR est retrouvée dans 11% des CBNPC, et une translocation ALK dans 5% des CBNPC. [144]

Dans les CBNPC non épidermoïdes, si une mutation activatrice de l'EGFR a été identifiée, la première ligne s'oriente vers osimertinib, erlotinib, gefitinib ou afatinib. En cas de translocation ALK, le traitement de première ligne reste la chimiothérapie, le crizotinib est alors éventuellement envisagé en première ligne en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

Les recommandations actuelles ne préconisent pas l'utilisation des ITK dans les formes épidermoïdes [145].

Les ITK peuvent être utilisés en deuxième ligne : erlotinib en cas de mutation de l'EGFR et crizotinib en cas de translocation ALK. Bien qu'aucun bénéfice n'ait été démontré, l'erlotinib a aussi une indication en deuxième ligne en l'absence de mutation EGFR ; il s'agit d'une option envisageable lorsque les autres options thérapeutiques sont impossibles [145].

Le ceritinib peut être proposé en traitement de troisième ligne, après échec du crizotinib [146].

L'osimertinib (TagrissoR) est indiqué en cas de mutation EGFR T790M, mutation responsable d'un échappement secondaire aux ITK de première génération [147]. Sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore bien établie. [148]

En résumé, les ITK peuvent être utilisés dans les stades avancés de CBNPC, en première ou en deuxième ligne (voire troisième ligne), ou bien en traitement de maintenance, lorsque la tumeur exprime une altération moléculaire sur EGFR ou ALK, et en fonction des traitements reçus auparavant.

**ii. Bevacizumab (AvastinR) :**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) 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 vaisseaux tumoraux, permettant d'inhiber la croissance tumorale et la progression métastatique.

Dans les formes non épidermoïdes, le bevacizumab, en association avec le doublet paclitaxelcarboplatine, permet un gain d'efficacité par rapport au doublet paclitaxel-carboplatine sans bevacizumab (meilleurs taux de réponse, gain de survie globale et de survie sans progression) [149].

Différentes études suggèrent une meilleure efficacité du bevacizumab en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. [150]

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. Son utilisation est recommandée, en l'absence de contre-indication, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde et présentant un score de performance (PS) inférieur ou égal à 1. Il est recommandé poursuivre le bevacizumab en traitement d'entretien [145] [150].

## 5. Immunothérapie :

### a. moyens : [143]

#### ↳. Atezolizumab :

##### i. Dose :

La dose recommandée d'atezolizumab est de 1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

##### ii. ii. Durée du traitement :

Il est recommandé que les patients soient traités avec atezolizumab jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable.

##### iii. CBNPC :

#### ⇒Atezolizumab en thérapie de première ligne :

IMpower150, un essai randomisé de phase 3, a comparé le traitement de première ligne « le régime ABCP : Atezolizumab plus bevacizumab, carboplatin et paclitaxel» pour les patients atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde versus bevacizumab plus chimiothérapie. La survie globale médiane était 19,2 mois (IC à 95%, 17,0–23,8) dans le ABCP versus 14,7 mois (IC à 95%, 13,3–16,9) dans le groupe carboplatine / paclitaxel / bevacizumab; la HR pour le décès était de 0,78 (IC à 95%, 0,64 à 0,96;  $p = 0,02$ ). La PFS était plus longue dans le groupe ABCP versus chimiothérapie / bevacizumab (8,3 vs 6,8 mois; HR, 0,62; IC à 95%, 0,52–0,74;  $P < .001$ ).

**Dans notre série, 2 patients sous le régime ABCP avec CBNPC présentaient une stabilité clinique et radiologique après 6 cures et 1 patient sous le régime ABCP avec CBNPC présentaient une réponse quasi-totale après 3 cures.**

Certains patients atteints de mutations d'EGFR ou fusions ALK ( $n = 108$ ) qui avaient progressé (ou étaient intolérants) les ITK antérieurs ont été inclus dans cet essai, bien que la plupart des patients (87%) n'avaient pas ces variantes génétiques.

Chez ces patients atteints de mutations d'EGFR ou fusions ALK, la PFS était également augmentée avec ABCP par rapport avec chimiothérapie / bevacizumab (9,7 vs 6,1 mois; HR, 0,59; IC à 95%, 0,37–0,94). Une analyse de sous-groupe d'IMpower150 a indiqué que le traitement avec le schéma ABCP a augmenté la survie globale médiane dans quelques patients présentant un CPNPC métastatique positif à la mutation EGFR (n = 34) par rapport à ceux recevant du carboplatine plus paclitaxel plus bevacizumab (n = 45). Par conséquent, le schéma ABCP peut être une option pour les patients porteurs de mutations EGFR ou de fusions ALK qui ont progressé après un traitement initial avec des ITK.

IMpower130, un essai randomisé de phase 3, comparait l'atezolizumab plus carboplatine plus nab-paclitaxel versus chimiothérapie seule en thérapie de première ligne chez les patients atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde sans mutation de l'EGFR ou fusions ALK. La survie globale médiane était de 18,6 mois (IC à 95%, 16,0–21,2) dans le groupe atezolizumab plus chimiothérapie versus 13,9 mois (IC à 95%, 12,0–18,7) avec carboplatine / nab-paclitaxel (HR, 0,79; IC à 95%, 0,64–0,98; P = 0,033). Les décès liés au traitement étaient rapportés chez 2% (8/473) des patients sous atezolizumab plus chimiothérapie et chez moins de 1% (1/232) des patients du bras chimiothérapie uniquement.

Le panel NCCN CBNPC recommande le schéma ABCP comme option thérapeutique de première ligne pour les patients éligibles atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde (y compris adénocarcinome) sur la base des données d'essais cliniques et de l'approbation de la FDA.

Le régime ABCP est recommandé comme option thérapeutique de première ligne pour les patients dont les résultats des tests sont négatifs pour les variants EGFR, ALK, ROS1, METex14 sautant, RET ou BRAF, quels que soient les niveaux d'expression de PD-L1.

Dans notre série 33 % des patients avec CBNPC, ont reçu le régime ABCP, ce qui est conforme aux recommandations de prise en charge en première ligne métastatique.

Un traitement d'entretien par l'atezolizumab et le bevacizumab est également recommandé dans ce contexte. La préférence du panel NCCN CBNPC a stratifié les schémas thérapeutiques systémiques et a décidé que le schéma ABCP est une autre intervention recommandée, car le panel NCCN CBNPC préfère les schémas pembrolizumab plus chimiothérapie en fonction de la tolérance et de l'expérience avec ces schémas. Le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande que les biosimilaires du bevacizumab puissent être utilisés dans l'un des schémas thérapeutiques systémiques contenant du bevacizumab, tels que le PCAA, qui sont utilisés chez les patients éligibles atteints d'un CPNPC métastatique sur la base des données cliniques et des approbations de la FDA.

Pour la mise à jour 2020, Atezolizumab / carboplatine / nab-paclitaxel est recommandé comme option thérapeutique de première ligne pour les patients présentant un CPNPC métastatique et des résultats de test négatifs pour les variantes EGFR, ALK, ROS1, METex14 saut, RET ou BRAF, indépendamment de l'histologie ou des niveaux de PD-L1. Un traitement d'entretien par atezolizumab est également recommandé dans ce contexte.

IMpower110, un essai randomisé de phase 3, a comparé le traitement de première ligne avec l'atezolizumab en monothérapie à une chimiothérapie à base de platine dans trois sous-groupes différents de patients atteints de CPNPC métastatique, y compris ceux avec une expression élevée de PD-L1 (PD-L1 coloré  $\geq$  50% des cellules tumorales [TC  $\geq$  50%] ou PD-L1 infiltrant la tumeur [IC] couvrant  $\geq$  10% de la zone tumorale [IC  $\geq$  10%]); les patients étaient de type sauvage pour les variants d'EGFR ou d'ALK et la plupart étaient soit d'anciens fumeurs, soit des



fumeurs actuels.

Les patients recevant de l'atezolizumab en monothérapie de première ligne ont également reçu un traitement d'entretien par l'atezolizumab. Les schémas de chimiothérapie pour les patients atteints de CPNPC non épidermoïde comprenaient le cisplatine (ou carboplatine) / pémétréxed et un traitement d'entretien avec le pémétréxed; les patients atteints de CPNPC épidermoïde ont reçu du cisplatine / gemcitabine et les meilleurs soins de soutien comme traitement d'entretien.

Les résultats étaient similaires indépendamment du test PD-L1. Les données suggèrent que différentes méthodes de test pour les niveaux de PD-L1 ne sont pas équivalentes. Sur la base d'une analyse intermédiaire utilisant le test SP142 PD-L1 IHC, la SG médiane était de 20,2 mois (IC à 95%, 16,5 – non estimable) avec l'atezolizumab en monothérapie (n = 107) contre 13,1 mois (IC à 95%, 7,4 à 16,5 mois) avec chimiothérapie (n=98) chez les patients avec une expression PD-L1 élevée. Basé sur une analyse intermédiaire utilisant le 22C3 pharmDx test, la SG médiane était de 20,2 mois avec l'atezolizumab en monothérapie (n = 134) versus 11,0 mois avec chimiothérapie (n = 126). Il n'y avait aucun avantage de survie dans les deux autres sous-groupes des patients avec une expression PD-L1 plus faible (c.-à-d. TC  $\geq$  5% ou IC  $\geq$  5%; TC  $\geq$  1% ou IC  $\geq$  1%).

Pour la mise à jour 2020, la monothérapie Atezolizumab est recommandée comme option thérapeutique de première ligne pour les patients présentant un CPNPC métastatique, des taux de PD-L1 de 50% ou plus et des résultats de test négatifs pour EGFR, ALK, ROS1, METex14 sautant, Variantes RET ou BRAF, quelle que soit l'histologie; un traitement d'entretien par atezolizumab est également recommandé dans ce contexte. Le préférence du panel NCCN CBNPC a stratifié le schéma et a voté que l'atezolizumab en monothérapie est une option recommandée préférée dans ce contexte sur la base des données des essais cliniques.

L'étude globale de phase III IMpower132 a évalué l'ajout d'atezolizumab à des combinaisons pemetrexed à base de platine comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients atteints de tumeurs CBNPC métastatiques non épidermoïdes dépourvues de mutations EGFR ou ALK sensibilisantes. Elle a effectué des analyses d'efficacité exploratoires pour évaluer le bénéfice clinique dans des sous-groupes clés. Les patients non traités précédemment ont été randomisés 1: 1 pour recevoir 4 ou 6 cycles soit d'atezolizumab 1200 mg + carboplatin AUC 6 ou cis 75 mg / m<sup>2</sup>+ pemetrexed 500 mg / m<sup>2</sup> (bras APP) ou carboplatin AUC 6 ou cis 75 mg / m<sup>2</sup>+ pemetrexed 500 mg / m<sup>2</sup> (bras PP), suivi d'un traitement d'entretien avec atezolizumab 1200 mg + pemetrexed 500 mg / m<sup>2</sup> (APP) ou pemetrexed 500 mg / m<sup>2</sup> seul (PP). Atezolizumab pourrait être poursuivi au-delà de la progression de la maladie. elle a mené des analyses d'efficacité exploratoires en examinant la SSP et la SG provisoire dans des sous-groupes cliniquement pertinents (race, âge, antécédents de tabagisme et métastases hépatiques au départ).

L'ajout d'atezolizumab à carbo ou cis + pemetrexed a donné lieu à des améliorations de la SSP et de la SG dans la plupart des sous-groupes cliniques clés. Les avantages de survie sont apparus plus prononcés chez les personnes asiatiques, les personnes plus âgées et les personnes n'ayant jamais fumé.

**Dans notre étude un seul patient sous ce régime APP « Atezolizumab 1200mg J1-J21 + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1-J21 + carboplatin AUC 6 J1-J21 » présentait une hyperprogression après une seule cure et a été décédé par la suite après 3 mois de cette cure.**

⇒ Atezolizumab en thérapie ultérieure :

OAK, un essai randomisé de phase 3, a comparé l'atezolizumab à docétaxel chez les patients atteints de CPNPC métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement systémique. La plupart des patients étaient des fumeurs actuels ou

anciens et avaient reçu une chimiothérapie à base de platine; 10% des patients n'ont pas été signalés car ils avaient des mutations EGFR et des fusions ALK. Les Patients atteints de CPNPC non épidermoïde qui ont reçu atezolizumab avait une survie globale plus longue (15,6 mois; IC à 95%, 13,3– 17,6) par rapport à ceux recevant du docétaxel (11,2 mois; 95% CI, 9,3–12,6; HR, 0,73; 0,6–0,89; P = 0,0015). Chez les patients atteints de CPNPC épidermoïde, la survie globale était de 8,9 mois (IC à 95%, 7,4 à 12,8) des patients recevant de l'atezolizumab versus 7,7 mois (IC à 95%, 6,3–8,9) avec docétaxel (HR, 0,73; 0,54–0,98; P = 0,038). Moins de patients étaient en groupe épidermoïde comparé au groupe non épidermoïde (222 vs. 628). Moins d'événements indésirables graves liés au traitement (grades 3 à 4) rapportés pour atezolizumab versus docétaxel.

Si les patients n'ont jamais reçu d'inhibiteur de PD-1 / PD-L1, le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande l'atezolizumab comme option thérapeutique ultérieure pour les patients atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde ou épidermoïde sur la base des données des essais cliniques et de l'approbation de la FDA. Le dépistage des niveaux d'expression de PD-L1 n'est pas nécessaire pour prescrire l'atezolizumab mais peut fournir des informations utiles.

**Dans notre série 2 patients avec CBNPC, ont reçu l'atezolizumab en 2<sup>ème</sup> ligne, ils présentaient une progression clinique et radiologique, l'une après une seule cure et l'autre après 3 cures alors que 1 patient avec CBNPC sous atezolizumab présentait une stabilité clinique et radiologique après 9 cures.**

#### **iv. CBPC :**

##### **⇒Atezolizumab en thérapie de première ligne :**

Dans l'étude d'IMPOWER133, le cisplatine standard ou le carboplatine plus l'étoposide a été comparé à la même chimiothérapie plus l'atezolizumab suivi d'atezolizumab d'entretien chez 403 patients avec CBPC à phase étendue non

traitée. Les taux de réponse étaient similaires dans les deux groupes (60% avec chimiothérapie plus atezolizumab versus 64% avec chimiothérapie seule), mais la survie globale médiane était significativement plus longtemps avec l'ajout d'atezolizumab (12,3 mois [IC 95%, 10,8-15,9] vs 10,3 mois [IC à 95%, 9,3-11,3]). De même, le taux de survie globale à 1 an était de 51,7% contre 38,2%, favorisant le schéma thérapeutique contenant de l'atezolizumab (hazard ratio [HR] pour le décès, 0,7 [IC à 95%, 0,54-0,91; P = 0,007]). Le taux d'événements indésirables de grade 3 ou 4 était similaire dans les deux groupes (56%). Le groupe scientifique NCCN CBPC recommande désormais le carboplatine / étoposide / atezolizumab comme option de traitement systémique de première ligne préférée, suivi de l'atezolizumab d'entretien pour les patients atteints de CBPC à un stade étendu.

**Dans notre série, 1 patient avec CBPC à un stade étendu était sous ce régime et présentait une réponse quasi-totale après 6 cures. Actuellement sous radiothérapie de consolidation.**

#### ↳ Pembrolizumab :

##### **v. Dose et durée du traitement :**

Pembrolizumab doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, la dose recommandée de Pembrolizumab est de 200 mg.

Les patients doivent être traités par Pembrolizumab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

##### **vi. CBNPC :**

#### ⇒ Pembrolizumab en thérapie de première ligne :

KEYNOTE-024, un essai randomisé de phase 3, comparait un seul agent pembrolizumab versus chimiothérapie à base de platine en tant que traitement de première ligne chez les patients présentant des niveaux d'expression de CPNPC non épidermoïde ou épidermoïde et de PD-L1 avancés de 50% ou plus, mais sans

mutations de l'EGFR ni fusions d'ALK. À 6 mois, le taux de survie globale était de 80,2 % avec pembrolizumab en monothérapie versus 72,4% avec chimiothérapie (HR pour décès, 0,60; IC à 95%, 0,41–0,89; P = 0,005). Les réponses étaient plus élevées pour le pembrolizumab que pour la chimiothérapie (44,8% contre 27,8%). 121 Une analyse mise à jour de KEYNOTE-024 a montré que la survie globale médiane était augmentée avec le pembrolizumab en monothérapie (30,0 mois; IC à 95%, 18,3 mois – non atteint) par rapport avec chimiothérapie (14,2 mois; IC à 95%, 9,8–19,0 mois; HR, 0,63; IC à 95%, 0,47–0,86) .9 Moins d'événements indésirables graves liés au traitement (grades 3–5) ont été rapportés chez les patients recevant du pembrolizumab en monothérapie par rapport à ceux recevant une chimiothérapie (31,2% contre 53,3%). Des décès liés au traitement sont survenus chez 1,3% (2/154) des patients recevant le pembrolizumab en monothérapie contre 2% (3/150) des patients recevant une chimiothérapie seule.

Le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande le pembrolizumab en monothérapie comme option thérapeutique de première ligne pour les patients éligibles présentant un CBNPC avancé non épidermoïde ou épidermoïde, des niveaux d'expression de PD-L1 de 50% ou plus, aucune contre-indication aux inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1, et résultats de test négatifs pour les variantes EGFR, ALK, ROS1, METex14 sautant, RET ou BRAF sur la base des données d'essais cliniques et de l'approbation de la FDA.

**Dans notre série, 1 patient avec CBNPC sous Pembrolizumab en thérapie de 1<sup>ère</sup> ligne présentait une stabilité avec réponse majeure  $\geq$  50% après 14 cures.**

Le traitement d'entretien par pembrolizumab est également une option recommandée dans ce contexte. Pour les patients qui progressent sur le traitement de première ligne avec le pembrolizumab en monothérapie, un traitement ultérieur avec des schémas thérapeutiques systémiques cytotoxiques initiaux (par exemple,

carboplatine / paclitaxel) est recommandé par le groupe NCCN CBNPC.

KEYNOTE-189, un essai randomisé de phase 3, comparait le pembrolizumab ajouté au carboplatine (ou cisplatine) / pémétréxed versus chimiothérapie chez les patients atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde.

La plupart des patients ont reçu du pembrolizumab / carboplatine / pémétréxed (72% 445/616) dans cet essai, mais certains ont reçu du pembrolizumab plus cisplatine plus pémétréxed (28% 171/616). Les patients n'avaient pas de mutations EGFR ou de fusions ALK. Le taux estimé de survie globale à un an était de 69,2% (IC à 95%, 64,1% à 73,8%) chez les patients recevant du pembrolizumab / chimiothérapie versus 49,4% (IC à 95%, 42,1% à 56,2%) pour la chimiothérapie seule (HR pour le décès, 0,49; IC à 95%, 0,38-0,64; P <0,001) après un suivi médian de 10,5 mois. La survie globale a été améliorée indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1. Pour le groupe pembrolizumab plus chimiothérapie, la SSP médiane était de 8,8 mois (IC à 95%, 7,6-9,2) contre 4,9 mois (IC à 95%, 4,7-5,5) pour la chimiothérapie seule (HR pour progression de la maladie ou décès, 0,52; IC à 95%, 0,43-0,64; P <0,001). Des événements indésirables de grade 3 ou plus sont survenus à un taux similaire dans les deux groupes (pembrolizumab / chimiothérapie, 67,2% vs chimiothérapie, 65,8%).

Le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande le pembrolizumab plus le pemetrexed et soit le carboplatine soit le cisplatine comme option thérapeutique de première ligne pour les patients éligibles atteints de CBNPC métastatique (c.-à-d. Adénocarcinome, carcinome à grandes cellules) ou CBNPC NOS basé sur les données des essais cliniques et sur approbation de la FDA. Pour la mise à jour 2020.

La préférence du panel NCCN CBNPC a stratifié les schémas thérapeutiques systémiques et a décidé que ces schémas pembrolizumab / chimiothérapie sont les options de première ligne préférées pour les patients éligibles atteints de CPNPC

métastatique non épidermoïde, quels que soient leurs niveaux d'expression PD-L1. Ces schémas de pembrolizumab / chimiothérapie sont recommandés comme options thérapeutiques de première ligne pour les patients présentant un CPNPC métastatique non épidermoïde, aucune contre-indication aux inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 et des résultats de test négatifs pour l'EGFR, l'ALK, le BRAF V600E, Variantes de saut METex14, RET et ROS1, quels que soient leurs niveaux d'expression PD-L1. Le traitement d'entretien par pembrolizumab / pémétréxed est également une option recommandée dans ce contexte. Pour les patients atteints de CPNPC métastatique qui progressent sous un traitement d'association avec des inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 / une chimiothérapie, un traitement ultérieur par docétaxel (avec ou sans ramucirumab), pémétréxed (non épidermoïde uniquement) ou gemcitabine est recommandé s'il n'a pas été administré auparavant.

KEYNOTE-407, un essai randomisé de phase 3, comparait le pembrolizumab ajouté au carboplatine et au paclitaxel ou au paclitaxel lié à l'albumine chez les patients atteints de CPNPC épidermoïde métastatiques; 32% des patients ont reçu du paclitaxel lié à l'albumine (également connu sous le nom de nab-paclitaxel). La survie médiane globale était de 15,9 mois (IC à 95%, 13,2 – non atteint) avec le pembrolizumab plus chimiothérapie versus 11,3 mois (IC à 95%, 9,5 à 14,8) avec la chimiothérapie seule (HR pour la mort, 0,64; IC à 95%, 0,49–0,85;  $P < .001$ ). Les patients recevant du pembrolizumab / chimiothérapie ont eu un taux de réponse global de 57,9% contre 38,4% pour ceux recevant chimiothérapie seule. Seulement 38% des patients avaient un PD-L1 TPS inférieur à 1%. Les événements indésirables de grade 3 ou plus étaient similaires dans les deux groupes (pembrolizumab / chimiothérapie, 69,8% vs chimiothérapie seule, 68,2%).

En raison d'événements indésirables, plus de patients ont arrêté le traitement par pembrolizumab / chimiothérapie que par chimiothérapie (13,3% vs 6,4%,

respectivement).

Le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande le pembrolizumab plus carboplatine et le paclitaxel ou le paclitaxel lié à l'albumine comme option de traitement de première intention pour les patients atteints de CPNPC épidermoïde métastatiques sur la base des données d'essais cliniques et de l'approbation de la FDA. Le Traitement d'entretien avec Le pembrolizumab est également une option recommandée dans ce contexte. Pour la mise à jour 2020, la préférence du panel NCCN NSCLC a stratifié les schémas thérapeutiques systémiques et a décidé que ces schémas pembrolizumab / chimiothérapie sont préférés pour les patients éligibles atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatiques, quels que soient leurs niveaux d'expression de PD-L1. Ces schémas de pembrolizumab plus chimiothérapie sont recommandés comme options de traitement de première ligne pour les patients atteints de CPNPC épidermoïde métastatique, sans contre-indication aux inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 et des résultats de test négatifs pour l'EGFR, l'ALK, le BRAF V600E , METex14 sautant, RET et variantes ROS1, quels que soient leurs niveaux d'expression PD-L1. Pour la mise à jour 2020, le groupe scientifique NCCN CBNPC a supprimé la recommandation pour le pembrolizumab / cisplatine associé au paclitaxel ou au paclitaxel lié à l'albumine, car il y a moins de données pour ce schéma.

#### ⇒ Pembrolizumab en thérapie ultérieure :

KEYNOTE-010, un essai randomisé de phase 3, comparait un seul agent pembrolizumab chez les patients atteints d'un CPNPC avancé non épidermoïde et épidermoïde précédemment traité qui étaient PD-L1 positifs ( $\geq 1\%$ ); la plupart des patients étaient des fumeurs actuels ou anciens. Il y avait 3 groupe dans cet essai: pembrolizumab à 2 mg / kg, pembrolizumab à 10 mg / kg et docétaxel à 75 mg / m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. La survie globale médiane était de 10,4 mois pour la dose



la plus faible de pembrolizumab, de 12,7 mois pour la dose la plus élevée et de 8,5 mois pour le docétaxel. La survie globale était significativement plus longue pour les deux doses de pembrolizumab par rapport au docétaxel (pembrolizumab 2 mg / kg: HR, 0,71; IC à 95%, 0,58-0,88; P = 0,0008) (pembrolizumab 10 mg / kg: HR, 0,61; IC, 0,49 -0,75; P <.0001). Pour les patients présentant au moins 50% d'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales, la survie globale était également significativement plus longue à l'une ou l'autre des doses de pembrolizumab par rapport au docétaxel (pembrolizumab 2 mg / kg: 14,9 vs 8,2 mois

HR, 0,54; IC à 95%, 0,38-0,77; P = .0002) (pembrolizumab 10 mg / kg: 17,3 contre 8,2 mois; HR, 0,50; IC à 95%, 0,36-0,70; P <.0001). Par rapport au docétaxel, il y a eu moins d'événements indésirables de grade 3 à 5 liés au traitement à l'une ou l'autre des doses de pembrolizumab (pembrolizumab 2 mg / kg: 13% [43/339] des patients, pembrolizumab 10 mg / kg: 16% (55 / 343]) des patients et docétaxel: 35% (109/309) des patients). Au total, 6 décès liés au traitement sont survenus chez des patients recevant du pembrolizumab (3 à chaque dose) et 5 décès liés au traitement sont survenus dans le bras docétaxel.

Si les patients n'ont jamais reçu d'inhibiteur de PD-1 / PD-L1, le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande le pembrolizumab en monothérapie comme option thérapeutique ultérieure pour les patients présentant des niveaux d'expression métastatiques de CPNPC non épidermoïde ou épidermoïde et de PD-L1 de 1% ou plus sur la base des données des essais cliniques et de l'approbation de la FDA Il est recommandé de tester les niveaux d'expression de PD-L1 avant de prescrire le pembrolizumab en monothérapie.

### iii. CBPC :

#### ⇒Pembrolizumab en thérapie ultérieure :

Une analyse récente combinée de deux études, une phase 1b (KEYNOTE-028) et une

phase 2 (KEYNOTE-158), a évalué l'activité de pembrolizumab chez 83 patients évaluable atteints de CPPC en rechute.

L'analyse a rapporté un taux de réponse de 19,3% et une survie globale médiane de 7,7 mois (IC à 95%, 5,2 à 10,1). La survie globale et le taux de réponse étaient plus élevés chez ceux qui étaient positifs pour PD-L1. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 12% des patients et deux patients sont décédés des suites d'événements indésirables liés au traitement (pneumopathie et encéphalite). Pour la mise à jour 2019, le panel NCCN CBPC a ajouté le pembrolizumab comme nouvelle option thérapeutique ultérieure pour les patients atteints de CPPC, quels que soient les taux de PD-L1 sur la base des données de phase 1 et 2.

↳ Nivolumab :

**vii. Dose et durée de traitement :**

La dose recommandée en monothérapie est de 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes.

La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association à 3 mg/kg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse soit à 240 mg toutes les 2 semaines soit à 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le Tableau ci-dessous. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée; – 3 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou – 6 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines.

**Tableau 23 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab**

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase de monothérapie
Nivolumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-

viii. **CBNPC :**

⇒ Nivolumab en association à l'ipilimumab en thérapie de première ligne :

CheckMate 227, un essai randomisé de phase 3 chez des patients atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde ou épidermoïde et présentant un PS 0 à 1 et sans mutations EGFR ou fusions ALK, a comparé nivolumab / ipilimumab, nivolumab en monothérapie et chimiothérapie pour les patients présentant des niveaux d'expression PD-L1 de 1% ou plus. Nivolumab / ipilimumab, nivolumab / chimiothérapie et la chimiothérapie seule ont également été comparés chez les patients avec des taux d'expression de PD-L1 inférieurs à 1%. Le taux de SSP à 1 an était de 42,6% pour nivolumab / ipilimumab versus 13,2% pour la chimiothérapie seule. La SSP médiane pour nivolumab / ipilimumab était de 7,2 mois (IC à 95%, 5,5-13,2) par rapport à 5,5 mois pour la chimiothérapie seule (IC à 95%, 4,4-5, 8) (HR pour progression de la maladie ou décès, 0,58; IC à 97,5% , 0,41 -0,81; p <0,001). Le taux de réponse objective pour nivolumab / ipilimumab était de 45,3% contre 26,9% avec la chimiothérapie seule. Nivolumab / ipilimumab s'est avéré bénéfique quels que soient les niveaux d'expression de PD-L1 ou l'histologie. Le taux d'événements indésirables de grade 3 ou 4 était similaire pour nivolumab / ipilimumab versus chimiothérapie seule (31% vs 36%). La SSP médiane n'était pas significativement différente en comparant nivolumab en monothérapie (N = 71) (4,2

mois; IC à 95%, 2,7-8,3) versus chimiothérapie (N = 79) (5,6 mois; IC à 95%, 4,5-7,0). Résultats mis à jour de CheckMate 227 pour les patients avec une expression de PD-L1 de 1% ou plus, a rapporté que la survie globale médiane était de 17,1 mois (IC à 95%, 15,0 à 20,1) pour nivolumab plus ipilimumab versus 14,9 mois (IC à 95%, 12,7 à 16,7) pour la chimiothérapie (HR = 0,79; IC à 95%, 0,65 à 0,96; P = 0,007).

Pour la mise à jour 2020, le panel NCCN CBNPC recommande nivolumab plus ipilimumab comme option thérapeutique de première ligne pour les patients éligibles atteints de CPNPC métastatique sur la base des données des essais cliniques. Nivolumab / ipilimumab est recommandé pour les patients atteints de CPNPC métastatique, quels que soient les taux de PD-L1 ou l'histologie; des résultats de test négatifs pour les variantes EGFR, ALK, ROS1, METex14 sautées, RET ou BRAF; et aucune contre-indication à l'immunothérapie. Pour la mise à jour 2020, la préférence du panel NCCN CBPC a stratifié les schémas thérapeutiques systémiques et a décidé que le traitement de première intention par nivolumab / ipilimumab est «utile dans certaines circonstances» (p. ex., insuffisance rénale) pour les patients ayant des taux de PD-L1 de 1% ou plus et constitue une «autre option de traitement de première intention recommandée» pour les patients avec des niveaux de PD-L1 inférieurs à 1%.

⇒ nivolumab / ipilimumab et chimiothérapie en thérapie de première ligne :

CheckMate 9LA, un essai randomisé de phase 3, comparé en première ligne nivolumab / ipilimumab et 2 cycles de chimiothérapie par doublet de platine versus 4 cycles de chimiothérapie seule chez les patients atteints de CPNPC métastatique non épidermoïde ou épidermoïde, quels que soient les niveaux d'expression de PD-L1, qui avaient PS 0 à 1 et aucune mutation EGFR ou fusion ALK. Pour le CPNPC métastatique non épidermoïde, la chimiothérapie a été pemetrexed avec du cisplatine ou du carboplatine; pour le CPNPC épidermoïde métastatique, la

chimiothérapie était le paclitaxel avec carboplatine. Les données préliminaires montrent que la survie globale médiane avec nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie était de 15,6 mois (IC à 95%, 13,9-20 9,5-12,5 mois) avec chimiothérapie indépendamment de l'histologie ou des niveaux d'expression de PD L1 (HR, 0,66; IC à 95%, 0,55-0,80). La survie globale était également significativement différente entre les groupes en fonction de l'histologie ou des niveaux d'expression de PD-L1. Le taux de réponse global était de 38% avec nivolumab plus ipilimumab plus chimiothérapie versus 25% avec la chimiothérapie seule. Des effets indésirables graves de grade 3 ou 4 sont survenus chez 25,4% des patients recevant nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie versus 15% chez ceux recevant une chimiothérapie seule. Le taux de mortalité était de 2% dans chaque groupe (nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie: 7/358; chimiothérapie seule: 6/349). Dans le bras nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie, les décès liés au traitement étaient dus à une insuffisance rénale aiguë due à une chimiothérapie, une thrombocytopénie, une pneumopathie, une toxicité hépatique, une hépatite, une diarrhée, une septicémie et une insuffisance rénale aiguë; les décès liés au traitement dans le groupe chimiothérapie étaient dus à l'anémie, la pancytopenie, la neutropénie fébrile, l'insuffisance respiratoire, la septicémie pulmonaire et la septicémie. Les événements indésirables liés au traitement les plus courants ( $\geq 15\%$ ) étaient les nausées, l'anémie, l'asthénie et la diarrhée. Pour la mise à jour 2020, le groupe scientifique NCCN CBNPC recommande nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie comme option de traitement de première ligne pour les patients éligibles atteints de CPNPC métastatique sur la base des données préliminaires des essais cliniques et de l'approbation de la FDA. Pour le CPNPC métastatique non épidermoïde, la chimiothérapie recommandée est le pémétréxed avec du cisplatine ou du carboplatine; pour le CPNPC épidermoïde métastatique, la chimiothérapie

recommandée est le paclitaxel avec carboplatine. Nivolumab / ipilimumab / chimiothérapie est recommandé pour les patients atteints de CPNPC métastatique, quels que soient les taux de PD-L1; résultats de test négatifs pour les variantes EGFR, ALK, ROS1, BRAF, METex14 sautées ou RET; et aucune contre-indication aux inhibiteurs de PD-1 / PD-L1. La préférence du panel a stratifié le régime et a voté que le traitement de première ligne avec nivolumab plus ipilimumab plus chimiothérapie est une «autre option de traitement de première intention recommandée» pour les patients éligibles atteints d'un CPNPC métastatique.

⇒Nivolumab en thérapie ultérieure :

CheckMate-057, un essai randomisé de phase 3, a comparé nivolumab au docétaxel en tant que traitement ultérieur pour les patients atteints de métastases CBNPC non épidermoïde qui avait progressé pendant ou après la première ligne chimiothérapie. La survie globale médiane était de 12,2 mois (IC à 95%, 9,7 à 15,0) pour les patients recevant nivolumab comparativement à 9,4 mois (IC à 95%, 8,1 à 10,7) pour le docétaxel (HR, 0,73; IC à 95%, 0,59 à 0,89; P = .002) .309 La durée médiane de réponse était de 17,2 mois avec nivolumab contre 5,6 mois pour le docétaxel. À 18 mois, le taux de survie globale était de 39% (IC à 95%, 34% - 45%) avec nivolumab contre 23% (IC à 95%, 19% - 28%) avec le docétaxel. Moins d'événements indésirables de grade 3 à 5 ont été rapportés pour nivolumab (10%) par rapport au docétaxel (54%). Bien que de nombreux patients atteints d'un CPNPC métastatique non squameux à partir du nivolumab, ceux dont les tumeurs présentent une coloration PD-L1 de 1% à 10% ou plus ont une survie globale de 17 à 19 mois contre 8 à 9 mois pour le docétaxel. Pour les patients qui n'avaient pas d'expression PD-L1, il n'y avait pas de différence de survie globale pour nivolumab par rapport au docétaxel; cependant, nivolumab était associé à une durée de réponse plus longue et à moins d'effets secondaires.

CheckMate-017, un essai randomisé de phase 3, a comparé nivolumab au docétaxel en tant que traitement ultérieur pour les patients atteints de CPNPC à cellules épidermoïde métastatiques qui avaient progressé pendant ou après une chimiothérapie de première ligne. La survie globale médiane était de 9,2 mois (IC à 95%, 7,3-13,3 ) avec nivolumab comparé à 6,0 mois (IC à 95%, 5,1-7,3) pour le docétaxel (HR, 0,59; IC à 95%, 0,44-0,79; P <0,001). Les patients ont eu un taux de réponse de 20% avec nivolumab par rapport à 9% pour le docétaxel (P = .008). L'expression de PD-L1 n'était pas associée à la réponse au nivolumab chez les patients atteints de CPNPC épidermoïde. Moins d'événements indésirables de grade 3 à 4 ont été signalés avec nivolumab (7%) par rapport au docétaxel (55%). Aucun patient n'est décédé dans le bras nivolumab versus 3 décès dans le groupe docétaxel.

#### ix. CBPC :

##### ⇒Nivolumab en thérapie ultérieure :

Un essai récent de phase 3 (CheckMate 331) a évalué nivolumab en monothérapie par rapport au topotécan ou à l'amrubicine chez 569 patients atteints de CPPC récidivant. Les données préliminaires montrent que la survie globale était similaire entre les groupes (nivolumab: 7,5 mois vs chimiothérapie: 8,4 mois; HR, 0,86 [IC à 95%, 0,72-1,04]; p = 0,11). Des décès liés au traitement sont survenus chez deux patients recevant du nivolumab et chez trois patients sous chimiothérapie. Moins d'événements indésirables de grade 3 à 4 sont survenus chez les patients traités par nivolumab par rapport à la chimiothérapie (14% vs 73%, respectivement). Le comité SCLC du CBPC recommande nivolumab ou nivolumab plus ipilimumab comme options thérapeutiques ultérieures pour les patients qui ont rechuté 6 mois ou moins après le traitement primaire. Cependant, les patients dont la maladie évolue sous atezolizumab dans le cadre d'un traitement de première intention ne doivent pas être traités par d'autres inhibiteurs du point de contrôle

immunitaire.

### Durvalumab :

#### **x. Durvalumab en thérapie de première ligne :**

L'essai CASPIAN a évalué le durvalumab, avec ou sans tremelimumab, en association avec l'étoposide plus le cisplatine ou le carboplatine (platine - étoposide) chez des patients naïfs de traitement atteints de CBPC. 268 patients ont été répartis dans le groupe durvalumab plus platine-étoposide et 269 dans le groupe platine-étoposide. Le durvalumab plus platine - étoposide était associé à une amélioration significative de la survie globale, avec un rapport de risque de 0,73 (IC à 95% 0 · 59-0 · 91;  $p = 0 · 0047$ ); la survie globale médiane était de 13 · 0 mois (IC à 95% 11 · 5-14 · 8) dans le groupe durvalumab plus platine - étoposide versus 10 · 3 mois (9 · 3-11 · 2) dans le groupe platine - étoposide, avec 34% (26 · 9-41 · 0) contre 25% (18 · 4-31 · 6) des patients en vie à 18 mois. Des événements indésirables de toute cause de grade 3 ou 4 sont survenus chez 163 (62%) des 265 patients traités dans le groupe durvalumab plus platine-étoposide et 166 (62%) sur 266 dans le groupe platine-étoposide; des événements indésirables entraînant la mort sont survenus chez 13 (5%) et 15 (6%) patients.

Le durvalumab de première intention associé au platine-étoposide a considérablement amélioré la survie globale des patients atteints CBPC par rapport à un groupe témoin cliniquement pertinent.

#### ↳ les effets indésirables :

### Atezolizumab :

Les données de tolérance issues de l'étude OAK portent sur 1 187 patients randomisés (578). Il convient de souligner que le protocole prévoyait que le recueil des données de tolérance s'arrêterait 30 jours après l'arrêt du traitement ou l'instauration d'un autre traitement anticancéreux. A la date d'analyse du



07/07/2016, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été notés chez 18,7% des patients du groupe docetaxel versus 7,6% des patients du groupe atezolizumab.

L'incidence des EI de grades 3-4 a été de 53,6% dans le groupe docetaxel versus 37,3% dans le groupe atezolizumab. Le nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable grave (EIG) a été similaire entre les deux groupes de traitement : 31,3% dans le groupe docetaxel et 31,9% dans le groupe atezolizumab. Il s'agissait principalement d'une neutropénie fébrile (6,4% vs 0%) et d'une pneumopathie (5,4% vs 3,3%). La proportion de patients ayant rapporté des EIG liés au traitement a été de 17,6% dans le groupe docetaxel et de 10,3% dans le groupe atezolizumab.

Les EI rapportés avec une incidence plus élevée (différence  $\geq 5\%$ ) dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe docetaxel ont été les douleurs musculosquelettiques (10,5% vs 4,3%) et le prurit (8,2% vs 3,1%). Ces EI étaient majoritairement de grades 1-2.

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été rapportés chez 132 patients (22,8%) dans le groupe docetaxel et 184 patients (30,2%) dans le groupe atezolizumab dont la majorité était de grade 1-2. Les événements indésirables d'intérêt particulier d'ordre dermatologique, hépatique ou endocrinologique ont été plus fréquents dans le groupe atezolizumab par rapport au docetaxel :

- réactions dermatologiques : 14,4% des patients du groupe atezolizumab versus 10,4% du groupe docetaxel, avec comme EI le plus fréquent le rash (9,7% versus 8,5%). La majorité des EI a été de grade 1 ou 2, et 4 patients (0,7%) ont rapporté un EI de grade 3. A la date d'analyse, ces réactions étaient résolues. Par ailleurs, 0,3% des patients du groupe atezolizumab ont rapporté un EIG dermatologique.

- événements indésirables hépatiques : 8,2% des patients du groupe atezolizumab (versus 2,6% du groupe docetaxel), avec comme EI les plus fréquents des augmentations des transaminases ASAT et ALAT. La majorité des EI a été de grade 1 ou 2. Pour les patients ayant rapporté une augmentation des ASAT, cet EI a été de grade 3 pour 5 (0,8%) d'entre eux.
- Concernant l'augmentation des ALAT, 6 patients (1,0%) ont rapporté un EI de grade 3. Parmi ces patients, 0,5% d'entre ceux du groupe atezolizumab ont rapporté un EI hépatique considéré comme grave.
- événements indésirables endocrinologiques : 5,6% des patients (versus 0,3% du groupe docetaxel) avec comme EI le plus fréquent l'hypothyroïdie. La majorité des EI a été de grade 1 ou 2, et 1 seul patient a rapporté un EI de grade 3, une pancréatite.
- Par ailleurs, 132 patients ont rapporté un EI relié au système immunitaire nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques : 55 patients (9,5%) dans le groupe docetaxel et 77 patients (12,6%) dans le groupe atezolizumab. Un EI de grade 3 ou 4 a été rapporté chez 6 patients du groupe docetaxel (1%) et chez 38 patients du groupe atezolizumab (6,2%).

Parmi les 565 patients traités par atezolizumab, l'incidence du taux d'anticorps dirigés contre le traitement (ATA : Anti-Therapeutic Antibody), spécifiquement contre l'atezolizumab, a été de 30,4%. Selon le RCP, aucune donnée n'est disponible pour permettre de tirer des conclusions sur un possible effet des anticorps neutralisants.

Selon la rubrique 4.8 du RCP, les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants :

Fatigue (35,4%), diminution de l'appétit (25,5%), nausées (22,9%), dyspnée (21,8%), diarrhée (18,6%), rash (18,6%), fièvre (18,3%), vomissements (15,0%),

arthralgie (14,2%), asthénie (13,8%) et prurit (11,3%).

Dans notre étude, 1 patient avait des arthralgies et une anémie, 1 patient présentait une hypothyroïdie et une hyperpigmentation au niveau du visage et des mains et une autre patiente présentait une mauvaise tolérance avec une pneumopathie interstitielle, insuffisance rénale aiguë, diarrhée, poly-arthralgie. Il y avait aussi un cas présentant une hyperthyroïdie infra-clinique résolue plus insuffisance surrénalienne aussi résolue

#### Pembrolizumab :

Selon les données de tolérance issues de l'étude Keynote 024, l'incidence des événements indésirables (EI) ayant entraîné un arrêt du traitement a été de 7,1% dans le groupe pembrolizumab 200 mg et de 10,7% dans le groupe traitement standard.

La fréquence des EI de grades  $\geq 3$  et des EI liés au traitement de grades  $\geq 3$  a été de 53,2% et 26,6%, respectivement dans le groupe pembrolizumab et de 72,7% et 53,3%, respectivement dans le groupe traitement standard.

La fréquence des EI graves (EIG ; environ 44% dans chaque groupe) et des EIG liés au traitement (environ 21% dans chaque groupe) a été similaire entre les deux groupes de traitement.

Les EI d'origine immunologique étaient plus fréquents chez les patients traités par pembrolizumab comparativement à ceux ayant reçu le traitement standard (29,2% versus 4,7%, respectivement).

Ces événements étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée (grade 1 ou 2), et 9,7% des patients dans le groupe pembrolizumab ont présenté des EI d'origine immunologique de grade  $\geq 3$ .

Généralement, ces événements étaient gérables par une interruption du traitement par pembrolizumab et un traitement de support adapté. Aucun décès

pour cause d'EI d'origine immunologique n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

Les EI d'origine immunologique les plus fréquemment rapportés étaient : hypothyroïdie (14 [9,1%] patients dans le groupe pembrolizumab et 2 [1,3%] dans le groupe traitement standard), hyperthyroïdie (12 [7,8%] et 2 [1,3%], respectivement). Tous les événements d'hypo- et d'hyperthyroïdie étaient de grades 1 à 2.

Parmi les 14 patients ayant développé une hypothyroïdie, 7 patients avaient également développé une hyperthyroïdie sous pembrolizumab en amont. Les hypothyroïdies ont répondu au traitement thyroïdien de substitution. La majorité des hyperthyroïdies n'a pas nécessité l'interruption du traitement par pembrolizumab ni la mise sous corticoïdes et a répondu au traitement antithyroïdien.

Par ailleurs, 9 patients (5,8%) dans le groupe pembrolizumab et 1 patient (0,7%) dans le groupe traitement standard ont présenté une pneumopathie inflammatoire. Dans le groupe pembrolizumab, 4 patients (2,6%) présentaient des événements d'intensité de grade 3 à 4. Les pneumopathies inflammatoires ont répondu aux corticoïdes. Six patients (3,9%) dans le groupe pembrolizumab ont arrêté leur traitement pour cause d'EI d'origine immunologique (aucun dans le groupe traitement standard) ; ces événements étaient tous liés au traitement.

**Dans notre étude, 1 patient présentait des arthralgies et une augmentation de volume de la prostate.**

#### Nivolumab / ipilimumab :

Selon les données de tolérance issues de l'étude CheckMate 067, Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association nivolumab/ipilimumab comparativement au nivolumab et à l'ipilimumab ( $\geq 10$  % de différence) sont la diarrhée (44,1 % contre 19,2 % et 33,1 %),

les éruptions cutanées (40,3 % contre 25,9 % et 32,8 %), les nausées (25,9 % contre 13,1 % et 16,1 %), la pyrexie (18,5 % contre 5,8 % et 6,8 %), l'élévation des enzymes ALT (17,6 % contre 3,8 % et 3,9 %) et AST (15,3 % contre 3,8 % et 3,5 %) et l'hypothyroïdie (15,0 % contre 8,6 % et 4,2 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont rapportés chez 55 % des patients recevant l'association, comparativement à 16,3 % et à 27,3 % de ceux recevant le nivolumab et l'ipilimumab respectivement. Les plus fréquents avec l'association sont la diarrhée (9,3 %), l'élévation des enzymes ALT (8,3 %) et AST (6,1 %), les colites (7,7 %) les éruptions cutanées (4,8 %) et la fatigue (4,2 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison de la toxicité, elle est largement supérieure dans le groupe recevant l'association (38,3 % contre 8,6 % et 15,1 %). La diarrhée et la colite sont les principaux effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement. Notons également que l'usage d'agents immunomodulateurs et d'agents immunosuppresseurs pour contrer les effets indésirables est plus fréquent dans le groupe recevant l'association nivolumab/ipilimumab que dans ceux recevant le nivolumab ou l'ipilimumab. L'INESSS considère que la toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab est très importante et que ce traitement est difficile à tolérer. Bien que les effets indésirables qu'il provoque soient connus, ceux-ci mènent très fréquemment à l'arrêt du traitement. À cet égard, les troubles gastro-intestinaux figurent parmi les effets indésirables les plus difficiles à tolérer. L'INESSS est d'avis que son profil d'innocuité est défavorable par rapport à celui du nivolumab.

#### Durvalumab :

Le tableau 22 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes

de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

**Tableau 22 :**

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 3-4 (%)
<b>Infections et infestations</b>						
Infections des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Très fréquent	13,5	0,2	Fréquent	9,1	0,4
Pneumonie <sup>b,c</sup>	Fréquent	8,9	3,5	Fréquent	5,7	1,9
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0	Peu fréquent	0,8	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux <sup>d</sup>	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent	1,1	0
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>						
Neutropénie <sup>e</sup>				Très fréquent	48,7	29,1
Anémie				Très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopénie <sup>f</sup>				Très fréquent	21,1	6,8

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Leucopénie <sup>g</sup>				Très fréquent	20,0	7,9
Neutropénie fébrile				Fréquent	6,4	5,3
Pancytopenie				Fréquent	3,0	1,5
<b>Affections endocriniennes</b>						
Hypothyroïdie <sup>h</sup>	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent	9,4	0
Hyperthyroïdie <sup>i</sup>	Fréquent	4,6	0	Fréquent	9,8	0
Thyroidite <sup>j</sup>	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent	1,5	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1	Fréquent	1,1	0
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0,8
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1	<0,1			
Diabète insipide	Rare	<0,1	<0,1			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Diminution de l'appétit				Très fréquent	18,1	0,8
<b>Affections du système nerveux</b>						
Myasthénie gravis	Rare <sup>k</sup>	<0,1				
Encéphalite non infectieuse <sup>l</sup>	Fréquence indéterminée					
Méningite <sup>m</sup>	Rare	<0,1	<0,1			
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
<b>Affections cardiaques</b>						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire <sup>b</sup>	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale <sup>n</sup>	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite <sup>o</sup>	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite <sup>p</sup>				Fréquent	6,0	0,4
<b>Affections hépatobiliaires</b>						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée <sup>q</sup>	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite <sup>r,s</sup>	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Grade 3-4 (%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Eruption cutanée <sup>a</sup>	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit <sup>d</sup>	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde <sup>e</sup>	Rare	<0,1	0			
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare <sup>v</sup>	<0,1	<0,1			
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite <sup>w</sup>	Peu fréquent	0,3	<0,1			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique <sup>x</sup>	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue <sup>y</sup>				Très fréquent	32,1	3,4
<b>Lésions, intoxication et complications liées aux procédures</b>						
Réaction liée à la perfusion <sup>z</sup>	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

↳ Soins de supports et toxicités : [151]

**Immune-related skin toxicity**

- For grade 1-2 skin AEs, continue (at least 1 week) with ICPIs. Start topical emollients, antihistamines in the case of pruritus and/or topical (mild strength) corticosteroid creams. Reinitiate ICPI when ≤ grade 1.
- For grade 3 skin AEs, interrupt ICPI and start immediate treatment with topical emollients, antihistamines and high strength corticosteroid creams (I, B).
- For grade 4 skin AEs, discontinue ICPI (permanently), consider admitting patient and always consult dermatologist immediately. Start iv. corticosteroids (1-2 mg/kg (methyl)prednisone) and taper based on response of AE (I, B).

**Immune-related endocrinopathies**

- In symptomatic hyperthyroidism patients, usually grade 1 or 2, interrupt ICPI, start beta-blocker therapy (propranolol or atenolol/metoprolol). Restart ICPI when asymptomatic (IV, V, B).
- In the case of hypothyroidism, rarely > grade 2, start HRT depending on the severity (50-100 µg/day). Increase the dose until TSH is normal. In the case of inflammation of the thyroid gland, start prednisone orally 1 mg/kg. Taper based on recovery of clinical symptoms. Consider interruption of ICPI treatment when symptomatic (IV, V, B).
- In the case of hypophysitis (rarely > grade 2), when headache, diplopia or other neurological symptoms are present, start (methyl)prednisone 1 mg/kg orally and taper over 2-4 weeks. Start HRT depending on the affected hormonal axis (levothyroxine, hydrocortisone, testosterone) (V, B).
- In patients with type 1 DM grade 3 to 4 (ketoacidotic (sub)coma), admit to hospital immediately and start treatment of newly onset type 1 DM (I, A). Role of corticosteroids in preventing complete loss of insulin producing cells is unknown and not recommended.

**Immune-related hepatotoxicity**

- For grade 2 hepatitis, withhold ICPI and monitor AST/ALT levels closely (1-2 times/week). When no improvement over 1 week, start (methyl)prednisone (0.5-1 mg/kg). Taper over several weeks under close monitoring of AST/ALT and bilirubin (IV, V, B).
- For grade 3 hepatitis, discontinue ICPI and immediately start with (methyl)prednisone 1-2 mg/kg. When no improvement in 2-3 days, add MMF (1000 mg 3x daily). Taper immunosuppression over 4-6 weeks under close monitoring of AST/ALT and bilirubin (IV, V, B).
- For grade 4 hepatitis, permanently discontinue ICPI, admit patient to the hospital and initiate (methyl)prednisone 2 mg/kg iv. Add MMF if no improvement is observed within 2-3 days. Consult hepatologist if no improvement under double immunosuppression. Other immunosuppressive drugs to consider are ATG and tacrolimus. Consult or refer patient to an experienced centre. Taper over 6 weeks under close monitoring of liver tests (IV, V, B).

**Gastrointestinal hepatotoxicity**

- In patients with non-severe diarrhoea (grade 1), ICPI can be continued. Treatment with antidiarrhoeal medication (e.g. loperamide) should be prescribed (IV, V, B).
- In grade 2 diarrhoea, ICPI should be interrupted and the patient should start with corticosteroids depending on the severity and other symptoms (either budesonide or oral corticosteroids 1 mg/kg). In the case of no improvement within 3-5 days, colonoscopy should be carried out and, in the case of colitis, infliximab 5 mg/kg should be administered (IV, V, B).
- In patients with severe diarrhoea (grade 3 to 4), permanently discontinue ICPI. Admit patient to the hospital and initiate (methyl)prednisone 2 mg/kg iv. Add MMF if improvement is observed within 2-3 days. Consult a hepatologist if no improvement under double immunosuppression. Other immunosuppressive drugs to consider are ATG and tacrolimus. Consult or refer patient to an experienced centre. Taper over 6 weeks under close monitoring of liver tests (IV, V, B).



**Immune-related pneumonitis**

- In grade 1 and 2 pneumonitis, interrupt ICPI therapy, try to rule out infection and start with prednisone 1-2 mg/kg orally. Taper over 4-6 weeks (IV, V, B).
- In grade 3 and 4 pneumonitis, discontinue ICPI permanently, admit the patient to the hospital, even ICU if necessary and immediately start high-dose (methyl)prednisone 2-4 mg/kg i.v. Add infliximab, MMF or cyclophosphamide in the case of deterioration under steroids. Taper over a period of 4-6 weeks (IV, V, B).

**Neurological toxicity**

- In the case of mild neurological AEs, withhold ICPI and perform work-up (MRI scan, lumbar puncture) to define nature of neurotoxicity. In the case of deterioration or severe neurological symptoms, admit the patient and start (methyl)prednisone 1-2 mg/kg orally or i.v. In the case of Guillain-Barré or myasthenia-like symptoms, consider adding plasmapheresis or i.v. Ig (V, B).

**Cardiac toxicity**

- When a myocarditis is suspected, admit the patient and immediately start high-dose (methyl)prednisone (1-2 mg/kg). In the case of deterioration, consider adding another immunosuppressive drug (MMF or tacrolimus) (V, B).

**Rheumatological toxicity**

- For mild arthralgia, start NSAIDs, and in the case of no improvement, consider low dose steroids (10-20 mg prednisone). In the case of severe polyarthritis, refer patient to or consult a rheumatologist and start prednisone 1 mg/kg. Sometimes infliximab or another anti-TNFα drug is required for improvement of arthritis (V, B).

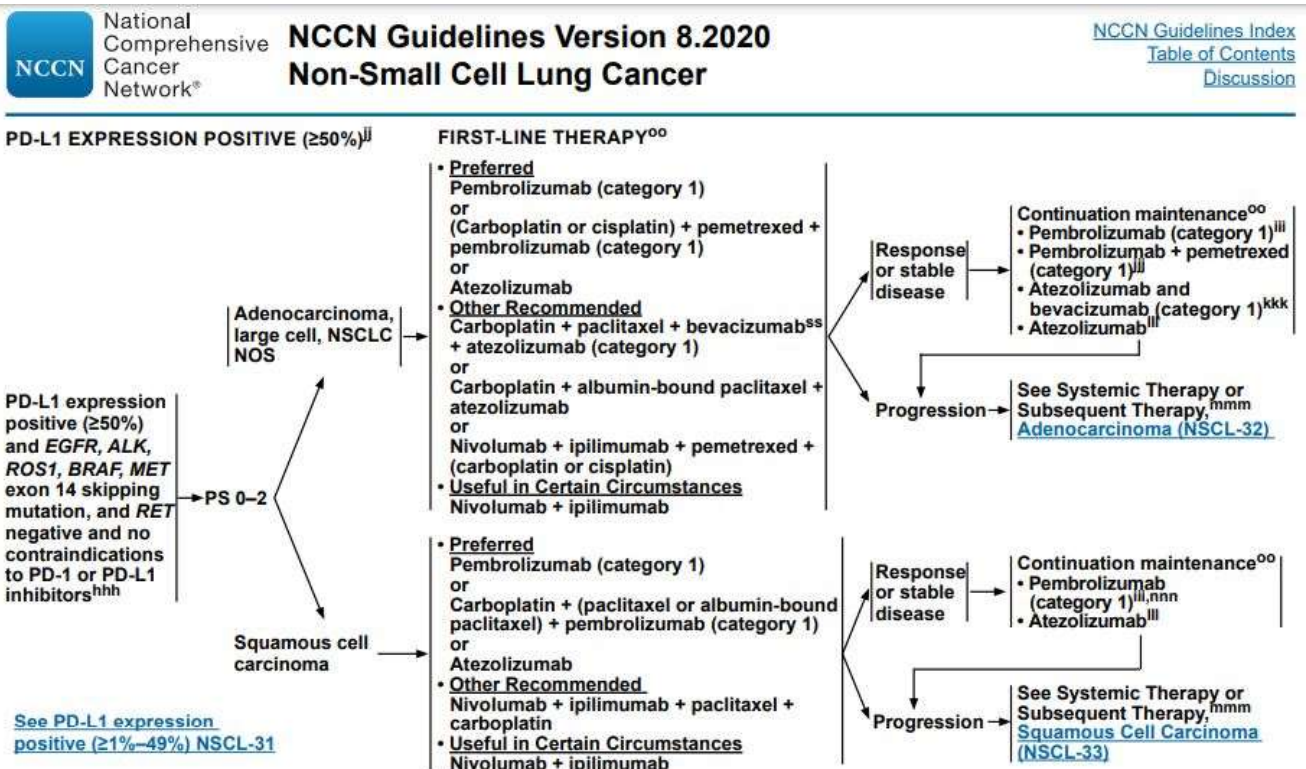
**Renal toxicity**

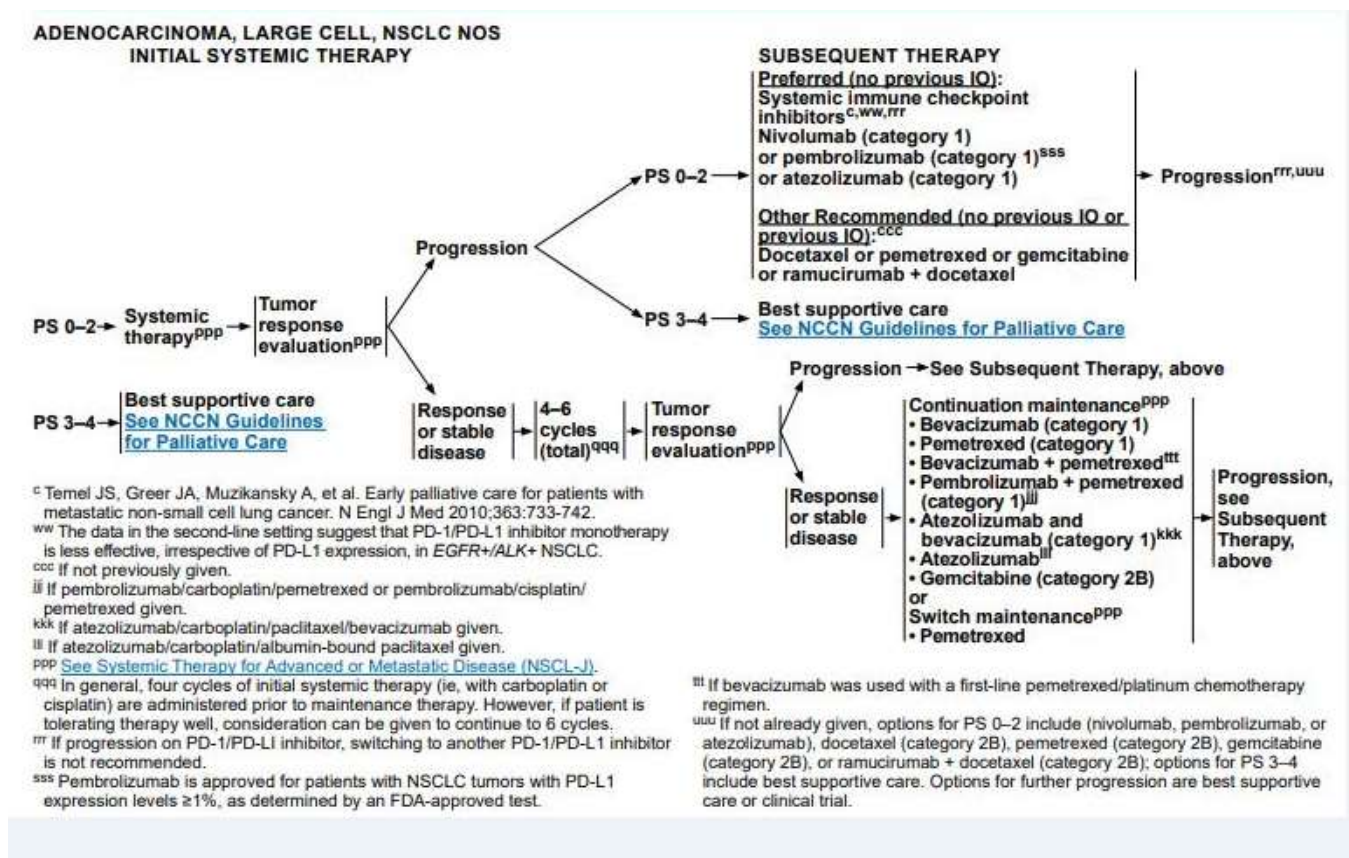
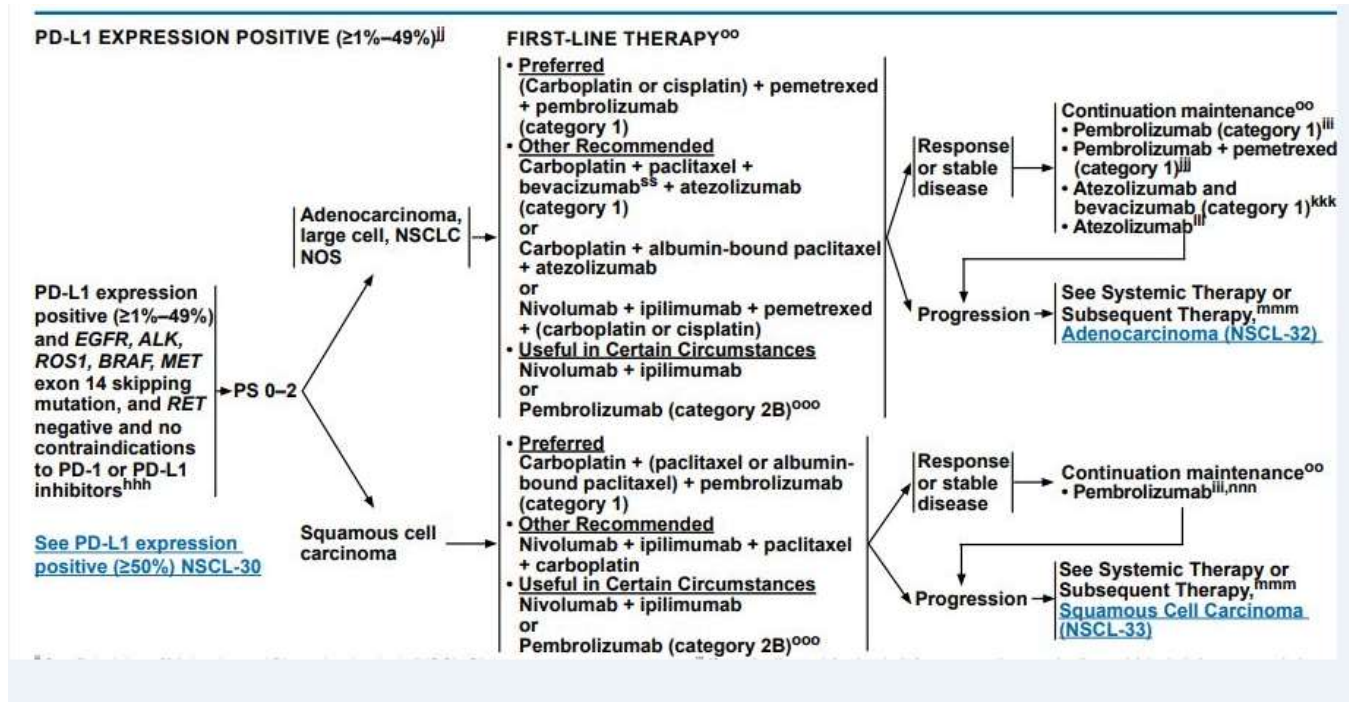
- In case of nephritis, rule out other causes of renal failure first. Interrupt or permanently discontinue ICPI depending on the severity of the renal insufficiency. Stop other nephrotoxic drugs. Start (methyl)prednisone 1-2 mg/kg. Consider renal biopsy to confirm diagnosis (V, B).

AE, adverse event; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ATG, anti-thymocyte globulin; DM, diabetes mellitus; HRT, hormone replacement therapy; ICPI, immune checkpoint inhibitor; ICU, intensive care unit; Ig, immunoglobulin; i.v, intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; MRI, magnetic resonance imaging; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TNFα, tumour necrosis factor alpha; TSH, thyroid-stimulating hormone.

**b. Les indications : [143]**

**i. CBNPC :**





<sup>c</sup> Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.

<sup>ww</sup> The data in the second-line setting suggest that PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy is less effective, irrespective of PD-L1 expression, in EGFR+/ALK+ NSCLC.

<sup>ccc</sup> If not previously given.

<sup>lll</sup> If pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed or pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed given.

<sup>kkk</sup> If atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab given.

<sup>lll</sup> If atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel given.

<sup>ppp</sup> See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-J\)](#).

<sup>qqq</sup> In general, four cycles of initial systemic therapy (ie, with carboplatin or cisplatin) are administered prior to maintenance therapy. However, if patient is tolerating therapy well, consideration can be given to continue to 6 cycles.

<sup>rrr</sup> If progression on PD-1/PD-L1 inhibitor, switching to another PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.

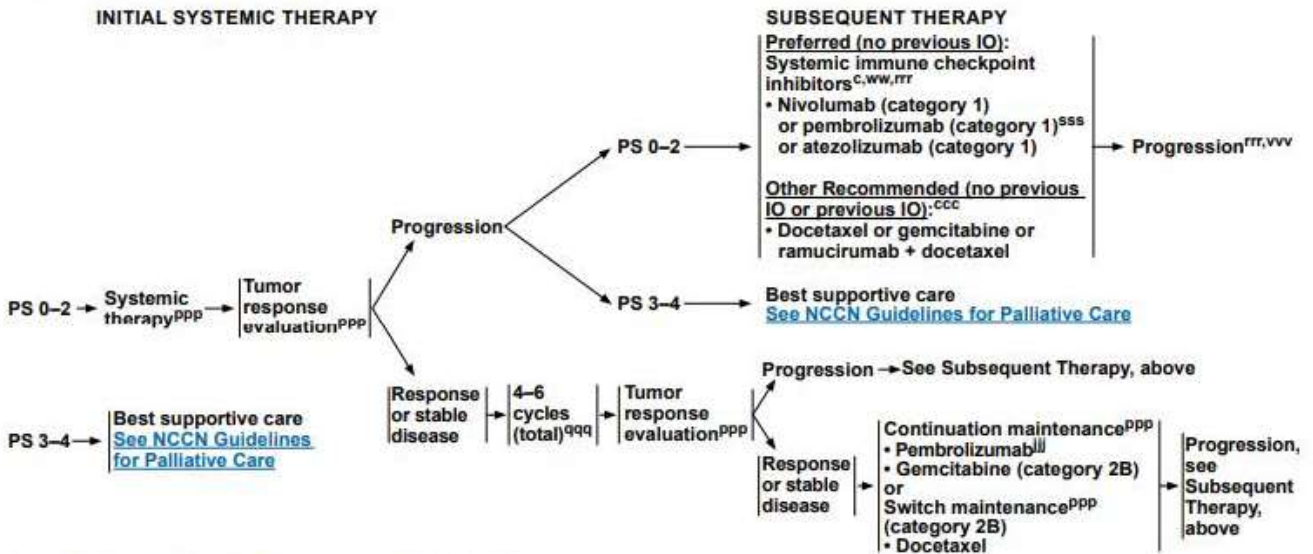
<sup>sss</sup> Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels ≥1%, as determined by an FDA-approved test.

<sup>ttt</sup> If bevacizumab was used with a first-line pemetrexed/platinum chemotherapy regimen.

<sup>uuu</sup> If not already given, options for PS 0–2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), pemetrexed (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3–4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.



**SQUAMOUS CELL CARCINOMA**



<sup>c</sup> Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.

<sup>ww</sup> The data in the second-line setting suggest that PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy is less effective, irrespective of PD-L1 expression, in EGFR+/ALK+ NSCLC.

<sup>ccc</sup> If not previously given.

<sup>lll</sup> If pembrolizumab/carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) given.

<sup>PPP</sup> See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCLC-J\)](#).

<sup>qqq</sup> In general, four cycles of initial systemic therapy (ie, with carboplatin or cisplatin) are administered prior to maintenance therapy. However, if patient is tolerating therapy well, consideration can be given to continue to 6 cycles.

<sup>rrr</sup> If progression on PD-1/PD-L1 inhibitor, switching to another PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.

<sup>sss</sup> Pembrolizumab is approved for patients with NSCLC tumors with PD-L1 expression levels ≥1%, as determined by an FDA-approved test.

<sup>vvv</sup> If not already given, options for PS 0-2 include (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab), docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

ii. CBPC :

**PRIMARY THERAPY FOR EXTENSIVE-STAGE SCLC:**

Four cycles of therapy are recommended, but some patients may receive up to 6 cycles based on response and tolerability after 4 cycles.

**Preferred Regimen**

- Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3 and atezolizumab 1,200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1,200 mg day 1, every 21 days (category 1, for all)<sup>b,5</sup>
- Carboplatin AUC 5-6 day 1 and etoposide 80-100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3 and durvalumab 1,500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1,500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all)<sup>b,6</sup>
- Cisplatin 75-80 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 80-100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3 and durvalumab 1,500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1,500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all)<sup>b,6</sup>

**Other Recommended Regimens**

- Carboplatin AUC 5-6 day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>7</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>8</sup>
- Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 80 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>9</sup>
- Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1, 2, 3<sup>10</sup>

**Useful In Certain Circumstances**

- Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15<sup>11</sup>
- Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 and irinotecan 60 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15<sup>12</sup>
- Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8<sup>13</sup>

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY**

Consider dose reduction or growth factor support for patients with PS 2.

<b>SCLC SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY:<sup>c</sup></b>	
<b>Relapse ≤6 months PS 0–2</b>	
<p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topotecan PO or IV<sup>14-16</sup></li> <li>• Lurbinectedin<sup>37</sup></li> <li>• Clinical trial</li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab<sup>b,d,17,18</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>b,d,19,20,21</sup></li> <li>• Paclitaxel<sup>22,23</sup></li> <li>• Docetaxel<sup>24</sup></li> <li>• Irinotecan<sup>25</sup></li> <li>• Temozolomide<sup>26,27</sup></li> <li>• Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV)<sup>14</sup></li> <li>• Oral etoposide<sup>28,29</sup></li> <li>• Vinorelbine<sup>30,31</sup></li> <li>• Gemcitabine<sup>32,33</sup></li> <li>• Bendamustine (category 2B)<sup>34</sup></li> </ul>	
<b>Relapse &gt;6 months</b>	
<p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Original regimen<sup>d,35,36</sup></li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lurbinectedin<sup>37</sup></li> </ul>	

# CONCLUSION

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès chez l'homme dans le monde et le cancer pulmonaire non à petites cellules reste le plus fréquent.

En résumé les résultats obtenus dans notre travail sont comparables aux résultats de NCCN CBPC et CBNPC.

L'immunothérapie ou la stimulation des défenses de l'organisme par des médicaments stimulant le système immunitaire est une option thérapeutique possible. Elle a permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires, et d'avoir une réponse relativement durable par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

# RESUME

## RESUME

Immunothérapie en cancérologie broncho-pulmonaires, expérience du service  
d'oncologie médicale CHU Hassan II, Fès  
(Etude rétrospective à propos de 9 cas)

### Introduction :

Le cancer broncho-pulmonaire représente la première cause de décès chez l'homme dans le monde, et, depuis bien des années, les chercheurs peinent à enrayer sa progression et améliorer son pronostic, il connaît actuellement une révolution avec les progrès apportés par l'immunothérapie. L'objectif de notre étude c'est de rapporter l'expérience de CHU-Hassan II de Fès en matière de cancers bronchiques traités par immunothérapie.

### Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 9 cas, atteints d'un cancer broncho-pulmonaire, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 01/01/2018 à 20/10/2020. Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire.

L'âge moyen était 58.55 avec prédominance du sexe masculin dans 77% des cas (sexe ratio= 3.5). 77% des malades étaient tabagique. L'OMS à l'admission était à 1 dans 89 % des cas. Les signes clinique révélateurs sont dominés par la toux (66%) la dyspnée (44%) et l'hémoptysie (11%) et la douleur thoracique (11%). Les carcinomes non à petites cellules ont présenté 89 % des cas et 1 cas de carcinome à petite cellule.

Au moment du diagnostic, 100 % des patients étaient au stade métastatique. Les localisations secondaires les plus fréquentes étaient les glandes surrénales (33 %), la plèvre (33 %), le poumon (22%), les ganglions lymphatiques (22%). Le statut PD-L1 était positif 67% des cas. Aucun cas n'a eu la mutation de l'EGFR et le réarrangement de l'ALK.



L'immunothérapie s'est basée essentiellement sur l'atezolizumab (89 % des cas), et aussi à base de pembrolizumab, en thérapie de 1<sup>ère</sup> ligne dans 67% des cas et 2<sup>ème</sup> ligne dans 33%.

Chez 4 patient avec CBNPC, L'atézolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne était en association à une chimiothérapie, dont 3 cas présentant une stabilité clinique et radiologique avec le régime « Atezolizumab 1200mg J1-J21 + bevacizumab 15mg/kg J1 et J21 tous les 28 jours + paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 6 J1-J21 », et 1 cas présentant une hyperprogression et altération de l'état général AEG avec le régime « atezolizumab 1200 mg J1-J21 + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> J1-J21 + carboplatin AUC 6 J1-J21 »

Chez 1 patient avec CBPC, présentant une réponse quasi totale, l'atezolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne était en association à une chimiothérapie : atezolizumab 1200 mg J1-J21 + etoposide 100mg/m<sup>2</sup> J1 et J2 et J3 + carboplatin AUC 5 J1-J21, actuellement sous radiothérapie de consolidation.

Chez 1 patient avec CBNPC, présentant après 14 cures une réponse majeure  $\geq$  50% puis stabilité avec nette amélioration clinique, le traitement administré en 1<sup>ère</sup> ligne a été représenté par Pembrolizumab : 200 mg dose totale J1-J21.

Chez 3 patients avec CBNPC, L'atézolizumab 1200 mg J1-J21 de 2<sup>ème</sup> ligne était administré en monothérapie, dont 2 cas présentaient une progression clinique et radiologique et 1 cas une amélioration clinique et radiologique.

La toxicité était comparable à la littérature. Les médianes de SSP et de SG sont respectivement de 11 mois et 9 mois sur une durée médiane de suivi de 9mois. Actuellement 6 patients sont en suivi actif au service toujours sous traitement par immunothérapie.

Conclusion :

Les progrès thérapeutiques de l'immunothérapie ont permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires, et d'avoir une réponse relativement durable par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

## **ABSTRACT**

Immunotherapy in bronchopulmonary oncology, experience of the medical oncology department CHU Hassan II, Fez  
(Retrospective study about 9 cases)

### Introduction:

Bronchopulmonary cancer is the leading cause of death in humans in the world, and for many years, researchers have struggled to stop its progression and improve its prognosis, it is currently experiencing a revolution with the progress brought by immunotherapy . The objective of our study is to report the experience of CHU-Hassan II in fes with bronchial cancer treated with immunotherapy.

### Materials and methods :

This is a retrospective study of a series of 9 cases, with bronchopulmonary cancer, treated in the medical oncology department of the Hassan II University Hospital in Fez, over a period from 01/01/2018 to 20/10/2020. This descriptive analysis focused on the clinical, anatomopathological, radiological, therapeutic and prognostic characteristics of patients with bronchopulmonary cancer.

The mean age was 58.55 with male predominance in 77% of cases (sex ratio = 3.5). 77% of the patients were smokers. The OMS on admission was at 1 in 89% of cases. The telltale clinical signs are dominated by cough (66%) dyspnea (44%) and haemoptysis (11%) and chest pain (11%). Non-small cell carcinoma presented 89% of cases and 1 case of small cell carcinoma.

At the time of diagnosis, 100% of patients were in the metastatic stage. The most frequent secondary locations were the adrenal glands (33%), pleura (33%), lung (22%), lymph nodes (22%). PD-L1 status was positive 67% of cases. No case has had the EGFR mutation and ALK rearrangement.

Immunotherapy was based mainly on aezolizumab (89% of cases), and also on pembrolizumab, in 1st line in 67% of cases and 2nd line in 33%.

In 4 patients with NSCLC, Atezolizumab in 1st line was in combination with

chemotherapy, including 3 cases presenting clinical and radiological stability with the regime "Atezolizumab 1200 mg D1-D21 + bevacizumab 15 mg / kg D1 and D21 every 28 days + paclitaxel 200 mg / m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 6 D1-D21 "and 1 case presenting hyperprogression and deterioration of the general condition with the regime " atezo 1200 mg D1-D21 + pemetrexed 500mg / m<sup>2</sup> D1-D21 + carboplatin AUC 6 D1- J21 "

In 1 patient with SCLC, presenting an almost total response, atezolizumab in 1st line was in combination with chemotherapy: atezolizumab 1200 mg D1-D21 + etoposide 100 mg / m<sup>2</sup> D1 and D2 and D3 + carboplatin AUC 5 D1-D21, currently under consolidation radiotherapy.

In 1 patient with NSCLC, presenting after 14 courses of a major response  $\geq$  50% then stability with marked clinical improvement, the treatment administered in the 1st line was represented by Pembrolizumab: 200 mg total dose D1-D21.

In 3 patients with NSCLC, 2nd-line atezolizumab 1200 mg D1-D21 was administered as monotherapy, including 2 cases with clinical and radiological progression and 1 case with clinical and radiological improvement.

The toxicity was comparable to the literature. The medians of PFS and OS are respectively 11 months and 9 months over a follow-up period of 9 months. Currently only 6 patients are under active follow-up in the service, still under treatment with immunotherapy.

#### Conclusion:

Therapeutic advances in immunotherapy have made it possible to improve the prognosis of bronchopulmonary cancer, and to have a relatively long-lasting response compared to conventional chemotherapy.

## ملخص

العلاج المناعي في أورام القصبات الهوائية ، تجربة قسم الأورام الطبية CHU الحسن الثاني ، فاس  
(دراسة بأثر رجعي حوالي 9 حالات)

المقدمة:

يعد سرطان القصبات الرئوية السبب الرئيسي للوفاة بين البشر في العالم ، وقد كافح الباحثون لسنوات عديدة لوقف تقدمه وتحسين تشخيصه ، فهو يشهد حاليًا ثورة مع التقدم الذي أحدثته العلاج المناعي. الهدف من دراستنا هو تقديم تقرير عن تجربة-CHU الحسن الثاني لفاس في سرطان الشعب الهوائية المعالج بالعلاج المناعي. المواد والأساليب:

هذه دراسة بأثر رجعي لسلسلة من 9 حالات مصابة بسرطان القصبات الرئوية تم علاجها في قسم الأورام الطبية بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس على مدى فترة من 2018/01/01 إلى 2020/10/20. ركز هذا التحليل الوصفي على الخصائص السريرية والتشريحية المرضية والإشعاعية والعلاجية والإنذارية لمرضى سرطان القصبات الرئوية.

كان متوسط العمر 58.55 مع غلبة الذكور في 77٪ من الحالات (نسبة الجنس = 3.5). 77٪ من المرضى كانوا مدخنين. كانت حالة أداء القبول 1 89 ٪ من الحالات . يسود السعال (66٪) وضيق التنفس (44٪) ونفث الدم (11٪) وألم الصدر (11٪) العلامات السريرية المنذرة. يمثل سرطان الخلايا غير الصغيرة 89٪ من الحالات وحالة واحدة من سرطان الخلايا الصغيرة.

في وقت التشخيص ، كان 100٪ من المرضى في مرحلة النقائل. كانت المواقع الثانوية الأكثر شيوعًا هي الغدد الكظرية (33٪) ، الجنبية (33٪) ، الرئة (22٪) ، الغدد الليمفاوية (22٪).

كانت حالة PD-L1 إيجابية بنسبة 67 ٪ من الحالات. لا توجد حالة لديها طفرة EGFR وإعادة ترتيب

.ALK

اعتمد العلاج المناعي في المقام الأول على أتيزوليزوماب (89٪ من الحالات) ، وأيضًا على بيمبروليزوماب ، كخط العلاج الأول في 67٪ من الحالات والخط الثاني في 33٪.

لدى أربع مرضى يعانون من سرطان الرئة بالخلايا غير الصغيرة، تم دمج Atezolizumab في الخط الأول مع العلاج الكيميائي، من بين هذه الحالات الأربعة، تم رصد ثلاث حالات كان لديها ثباتًا سريريًا وإشعاعيًا مع النظام العلاجي « Atezolizumab 1200mg J1-J21 + bevacizumab 15mg/kg

J1 et J21 tous les 28 jours + paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 6

« J1-J21، في حين أن هناك حالة واحدة حالة مع تقدم مفرط وتدهور في الحالة العامة تحت النظام العلاجي

« atezolizumab 1200 mg J1-J21 + pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> J1-J21

+ carboplatin AUC 6 J1-J21 »

لدى مريض واحد مصاب بسرطان الرئة للخلايا الصغيرة ، أظهر استجابة شبه كاملة ، كان الخط الأول

aezolizumab 1200 mg J1-J21 + etoposide 100mg/m<sup>2</sup> متزامناً مع العلاج الكيميائي

J1 et J2 et J3 + carboplatin AUC 5 J1-J21. حاليا يوجد تحت العلاج الإشعاع

لدى مريض واحد مصاب بسرطان الرئة للخلايا غير الصغيرة ، قدم بعد 14 دورة من استجابة كبيرة

تجاوزت 50٪ ثم ثبات مع تحسن سريري ملحوظ ، تم تمثيل العلاج المعطى في السطر الأول بواسطة

Pembrolizumab: 200 mg جرعة إجمالية. j1-j21

لدى ثلاث مرضى مصابين بسرطان الرئة للخلايا غير الصغيرة ، تم إعطاء الخط الثاني من

1200 mg atezolizumab j1-j21 كعلاج وحيد ، بما في ذلك حالتان مع تقدم مرضي سريري

وإشعاعي وحالة واحدة مع تحسن إكلينيكي وإشعاعي.

كانت السمية مماثلة للأدبيات. متوسط أمد الحياة بدون تقدم مرضي كان إحدى عشر شهرا ، في حين أن

متوسط أمد الحياة الإجمالي هو تسعة أشهر خلال مدة تتبع متوسطة قاربت تسعة أشهر. حاليا فقط 6 مرضى

يخضعون للمتابعة النشطة في الخدمة ، ولا يزالون تحت العلاج بالعلاج المناعي.

استنتاج:

جعلت التطورات العلاجية في العلاج المناعي إمكانية تحسين تنبؤات تطور سرطان الرئة ، والحصول

على استجابة طويلة الأمد نسبياً مقارنة بالعلاج الكيميائي التقليدي.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. GLOBOCAN 2018.
- [2]. Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005–2007.
- [3]. le registre des cancers de Rabat 2005.
- [4]. Prisca Gildas Moussoki : Etude descriptive et comparative des 63 patients de l'année 2010 et des 45 patients de l'année 2000 atteints de cancer bronchique primitif au centre hospitalier de Périgueux. Thèse de médecine 2014. Université de Bordeaux.
- [5]. D. Flieder: Common Non-Small-Cell Carcinomas and Their Variants, in Pulmonary Pathology, M. Springer, Editor 2008.
- [6]. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ: The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980–8.
- [7]. Vineis P, Airoldi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al: Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330:277–9.
- [8]. KAPTUE YOYO EOLYN : Problématique du cancer broncho-pulmonaire primitif dans le service de pneumologie de l'hôpital du point G .thèse de médecine 2005.faculté de médecine de Bamako. Mali.
- [9]. *INCa*, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
- [10]. [www.cancer-environnement.fr](http://www.cancer-environnement.fr)
- [11]. *Radon et cancer, INCa, octobre 2011 (www.e-cancer.fr)*
- [12]. Arveux P.— Les cancers de la trachée, des bronches et du poumon. In : Salem G, Rican S, Jougla E. Atlas de la santé en France vol 1– les causes de décès. John Libbey eurotext, paris 1999, 72–74.
- [13]. Heminki K, Pershagen G.— Cancer risk of air pollution : epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*, 1994, 102, 187–192.

- [14]. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al.— Fruits, Vegetables and lung cancer : a pooled analysis of seven cohort studies. *Int J Cancer*, 2003, 107, 1001– 1011.
- [15]. Tockman MS.— Other host factors and lung cancer susceptibility. In samet J, éd *Epidemiology of lung cancer. Lung biology in Health and Disease*, 1994, 74, 397– 412.
- [16]. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM.— Epidemiology of lung cancer : looking to the future. *J clin oncol*, 2005, 23, 3175–3185.
- [17]. julien mazières, christophe hermart : Les tumeurs du poumon primitives et secondaires. faculté de médecine de toulouse item 157 :[www.medecine.upstlse.fr](http://www.medecine.upstlse.fr)
- [18]. E.M. Ndiaye, N.O. Touré, K. Thiam, M.F. Cissé, A. Diatta difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers bronchopulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann. *Revue des Mal adies Respiratoires*, Volume 32, Supplement, January 2015, Page A92.
- [19]. A Bizieux-Thaminy, J Hureauux, T Urba : Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement .*EMC Médecine*, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 8–17.
- [20]. S. Bellefqih, J. Khalil, I. Mezouri et al : Mise au point syndrome cave supérieur d'origine malignes. Service de radiothérapie, institut national d'oncologie, université Mohammed-V Souissi, revue de pneumologie clinique 2014.
- [21]. F. Goldwasser : Les métastases osseuses au cours des cancers bronchopulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2013) 5, 538–546.



- [22]. A. Roche , G. Robinet : Métastases cérébrales des cancers bronchiques. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2014) 6, 169–172.
- [23]. Djeddi Esmaa : cancer broncho\_pulmonaire. Thèse de de medecine .Université Abou Beker Belkaid.Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb».année universitaire 2012\_2013.
- [24]. Stephanie Heinemann, Peter Zabel , Hanz Peter Hauber: paranéoplastic syndrome in lung cancer , cancer therapy volume 6 :687–689,2008.
- [25]. HAS – Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.
- [26]. A Bizieux–Thaminy, J Hureaux, T Urba : Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement .EMC Médecine, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 8–17.
- [27]. service radiologie CHU–fès.
- [28]. Cancer du poumon : bilan initial. Collection recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa. Boulogne–Billancourt, juin 2011.Téléchargeablegratuitement sur <http://www.ecancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>.
- [29]. [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item\\_306\\_CANCE\\_1-3-17.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_306_CANCE_1-3-17.pdf) ; consulté le : 30/09/2017.
- [30]. M.–A. Cornetto, J.–M. Vergnon. : comment faire le diagnostic du cancer bronchique ? revue des maladies respiratoires Actualités,volume 6,issue 2, MAY 2014,pages 74–75.
- [31]. V. Westeel, L. Verdoni : Recommandations nationales INCa–SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2012) 4, p 474–478

- [32]. Steinfort DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB: Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial. *Respir Med* 2011;105:1704-11.
- [33]. P. Girard, R. Caliandro, J.-B. Stern et al : Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2013) 5, 410-418.
- [34]. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK : Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5Suppl):e121S-41S.
- [35]. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, Group BTSPDG: Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl2):ii32-40.
- [36]. Loddenkemper R: Thoracoscopy--state of the art. *Eur Respir J* 1998;11:213-21.
- [37]. Hooper C, Lee YC, Maskell N, Group BTSPG: Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl2):ii4-17.
- [38]. E. Quoix, B. Menecier, Ph. Fraise : Cancer bronchique primitif non à petites cellules : le bilan d'extension. *Rev Mal Respir Actual* 2009 ; 1 : 347-352
- [39]. F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier : Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique .*Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 341-345 .

- [40]. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM: Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of ChestPhysicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e142S-65S.
- [41]. A Bizieux-Thaminy, J Hureauux, T Urba : Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement .EMC Médecine, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 8-17.
- [42]. INCa. Cancer du poumon, Bilan initial. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer ; 2011. 46 p. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr>. Consulté le 16 Avril 2014
- [43]. V. Westeel, L. Verdoni : Recommandations nationales INCa-SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2012) 4, p 474-478.
- [44]. Bréchet J-M, Morère J-F :Diagnostic et bilan d'extension du cancer bronchique. Revue des maladies respiratoires 2004 ;21 :168-170.
- [45]. G. Decker, P. De Leyn : Le bilan préopératoire du cancer bronchique Le point de vue du chirurgien. Série « Considérations chirurgicales pour le pneumologue Coordonnée par V. Ninane et G. Decker .Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 635-50.4
- [46]. E. Quoix, B. Menecier, Ph. Fraisse : Cancer bronchique primitif non à petites cellules : le bilan d'extension. Rev Mal Respir Actual 2009 ; 1 : 347-352.
- [47]. BAMBA Salia DIAKITE Mahamane Talphi : Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Année universitaire 2014\_2015

- [48]. BAMBA Salia DIAKITE Mahamane Talphi : Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Année universitaire 2014\_2015
- [49]. E. Quoix, B. Menecier, Ph. Fraise : Cancer bronchique primitif non à petites cellules : le bilan d'extension. Rev Mal Respir Actual 2009 ; 1 : 347-352.
- [50]. V. Aflalo-Hazan, F. Gutman, I. Raileanu et al : TEP au FDG-(18F) et scintigraphie du squelette dans la recherche de métastases osseuses du cancer bronchopulmonaire. Revue Pneumologie Clinique 2006 ; 62 : 164-169.
- [51]. R. Ouboukdir , I. Ghfir, N. Ben Raïs: Place de la scintigraphie osseuse à l'HMDP- 99mTc dans le bilan d'extension des cancers bronchopulmonaires - à propos de 136 cas. Médecine Nucléaire 35 (2011) 219-223.
- [52]. Hirsh Koyi , Gunnar Hillerdal , Eva Brande: Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. Lung Cancer 35 (2002) p 53-57.
- [53]. F. Vaylet, F. Rivière, H. Le Floch, A et al : 18F-FDG-TEP : sa place dans le diagnostic et la surveillance du cancer bronchique non à petites cellules. Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 6S35-6S39.
- [54]. Pathologie cervico-thoracique. Le fascicule extrait du Mémento de Pathologie. Collection dirigée par Adem C et Petit T. Edition Vernazobres Greco, 2006, 109 pages.
- [55]. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001; 18:1059-1068.

- [56]. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, Thun MJ, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:675–690.
- [57]. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75:191–202.
- [58]. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995 ;103 :143–148.
- [59]. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539–4544.
- [60]. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580–1586.
- [61]. E. Quoix, E. Lemarié : Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires – Volume 28, Issue 8, Oct 2011, Pages 1048 105*
- [62]. Thun MJ, Lally Ca Flannery JT, et al: Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:1580—6.
- [63]. M.-A. Cornetto. J. Tredaniel : Comment faire le bilan d’extension du cancer bronchique ? BILAN INITIAL DU CANCER DU POUMON : LES RECOMMANDATIONS INCa–SPLF. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 76–79

- [64]. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique 2020  
<http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/130-classifications/>
- [65]. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129—39.[6] Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163—7.
- [66]. Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in nonsmall-cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448(7153): p. 561-6.
- [67]. Shaw, A.T., et al., Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. 4247-53.
- [68]. Bronte, G., et al., Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies: a new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36 Suppl 3: p. S21-9.
- [69]. Jokoji, R., et al., Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2010. 63(12): p. 1066-70.
- [70]. Rodig, S.J., et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(16): p.5216-23.
- [71]. Sasaki, T., et al., The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2010. 46(10): p. 1773-80.

- [72]. Paik, J.H., et al., Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer A proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2011.
- [73]. Wong, D.W., et al., The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*, 2009.115(8): p. 1723-33.
- [74]. Naoki, K., et al., The PCR-invader method (structure-specific 5' nuclease-based method), a sensitive method for detecting EGFR gene mutations in lung cancer specimens; comparison with direct sequencing. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16(4): p. 335-44.
- [75]. ASCO American Society of Clinical Oncology.30 mai-3 juin 2008, Chicago, États-Unis
- [76]. ASCO American Society of Clinical Oncology.30 mai-3 juin 2008, Chicago, États-Uni
- [77]. Costa, D.B., et al., Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(21): p. 7060-7.
- [78]. Eder, J.P., et al., Novel therapeutic inhibitors of the c-Met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(7): p. 2207-14.
- [79]. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932

- [80]. Der, C.J., T.G. Krontiris, and G.M. Cooper, Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982. 79(11): p. 3637-40.
- [81]. Suda, K., K. Tomizawa, and T. Mitsudomi, Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev*, 2010. 29(1): p. 49-60.
- [82]. DeClue, J.E., et al., Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell*, 1992. 69(2): p. 265-73.
- [83]. Bos, J.L., The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat Res*, 1988. 195(3): p.255-71.
- [84]. Trahey, M. and F. McCormick, A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21,GTPase, but does not affect oncogenic mutants. *Science*, 1987. 238(4826): p. 542-5.
- [85]. Mattioli S, Ruffato A, Puma F, Daddi N, Aramini B, D'Ovidio F. Does anatomical segmentectomy allow an adequate lymph node staging for cT1a non-small-cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1537-41.
- [86]. Bronte, G., et al., Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies: a new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36 Suppl 3: p. S21-9.
- [87]. Santos, E., et al., Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*, 1984. 223(4637): p. 661-4.



- [88]. Rodenhuis, S., et al., Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 285–91.
- [89]. Marchetti, A., et al., Bronchioloalveolar lung carcinomas: K-ras mutations are constant events in the mucinous subtype. *J Pathol*, 1996. 179(3): p. 254–9.
- [90]. Lee, Y.J., et al., Lung cancer in never smokers: change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer*, 2011. 72(1): p. 9–15.
- [91]. Kosaka, T., et al., Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*, 2004. 64(24): p. 8919–23.
- [92]. Shigematsu, H., et al., Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(5): p. 339–46.
- [93]. Rosell, R., et al., Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 958–67.
- [94]. Kosaka, T., et al., Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(1): p. 22–9.
- [95]. Mascoux, C., et al., The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2005. 92(1): p.131–9.
- [96]. Loriot, Y., et al., Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*, 2009. 6(9): p. 528–34.

- [97]. Eberhard, D.A., et al., Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 5900–9.
- [98]. Mao, C., et al., KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer*, 2009. 69(3): p. 272–8.
- [99]. Filipits, M. and R. Pirker, Predictive markers in the adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2011. 74(3): p. 355–63.
- [100]. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4:22\_9
- [101]. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5731—4
- [102]. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lungcancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:201—5
- [103]. Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013;31:1112—20
- [104]. Pao, W. and N. Girard, New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet. Oncol*, 2011. 12(2): p. 175–80.
- [105]. Heinmoller, P., et al., HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(14): p. 5238–43.

- [106]. Mitsudomi, T. and Y. Yatabe, Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009. 277(2): p. 301–8.
- [107]. Shigematsu, H., et al., Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 2005. 65(5): p. 1642–6
- [108]. Tomizawa, K., et al., Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*, 2011. 74(1): p. 139–44.
- [109]. Han, S.W., et al., Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(8): p. 2538–44.
- [110]. Wang, S.E., et al., HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell*, 2006. 10(1): p. 25–38.
- [111]. Cappuzzo, F., L. Bemis, and M. Varella-Garcia, HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. 354(24): p.2619–21.
- [112]. Planchard, D. and E. Giroux Leprieur, [Biomarkers and targeted therapies in nonsmall cell lung cancer: present and future treatments]. *Rev Pneumol Clin*, 2011. 67 Suppl 1: p. S36–40
- [113]. Yousem, S.A., M. Nikiforova, and Y. Nikiforov, The histopathology of BRAF-V600Emutated lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(9): p. 1317–21.

- [114]. Scagliotti, G., et al., Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(11): p.1835-42.
- [115]. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29:2046-50
- [116]. Kang, S., A.G. Bader, and P.K. Vogt, Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(3): p.802-7.
- [117]. Yamamoto, H., et al., PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res*, 2008. 68(17): p. 6913-21.
- [118]. Ludovini, V., et al., Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(4): p. 707-15.
- [119]. Courtney, K.D., R.B. Corcoran, and J.A. Engelman, The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1075-83.
- [120]. Engelman, J.A., et al., Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med*, 2008. 14(12): p. 1351-6.
- [121]. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4040-50 .
- [122]. D. Tougeron, É. Fauquembergue, et J.-B. Latouche, « Réponse immunitaire et cancers colorectaux », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 100, no 3, p. 283-294, mars 2013.

- [123]. M. Terme et C. Tanchot, « Système immunitaire et tumeurs », *Ann. Pathol.*, vol. 37, no 1, p. 11-17, févr. 2017.
- [124]. J. Galaine, Y. Godet, et O. Adotévi, « Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 103, p. S127-S131, nov. 2016.
- [125]. V. Catros-Quemener, F. Bouet, et N. Genetet, « Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer », *médecine/sciences*, vol. 19, no 1, p. 43-53, janv. 2003.
- [126]. A. Rosenspire et P. Stemmer, « 11.13 – Antigen-Specific Signal Transduction », in *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*, C. A. McQueen, Éd. Oxford: Elsevier, 2018, p. 282-305.
- [127]. G. A. Koretzky et P. S. Myung, « Positive and negative regulation of t-cell activation by adaptor proteins », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 1, no 2, p. 95-107, nov. 2001.
- [128]. E. Ileana, S. Champiat, et J.-C. Soria, « Immune-Checkpoints : les nouvelles immunothérapies anticancéreuses », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 100, no 6, p. 601-610, juin 2013.
- [129]. Fife Brian T. et Bluestone Jeffrey A., « Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways », *Immunol. Rev.*, vol. 224, no 1, p. 166-182, août 2008
- [130]. T. Yokosuka, M. Takamatsu, W. Kobayashi-Imanishi, A. Hashimoto-Tane, M. Azuma, et T. Saito, « Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2 », *J. Exp. Med.*, vol. 209, no 6, p. 1201-1217, juin 2012.

- [131]. G. J. Freeman et al., « Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation », *J. Exp. Med.*, vol. 192, no 7, p.1027-1034, oct. 2000.
- [132]. D. Olive et P. Golstein, « CTLA-4 et PD-1 : des origines aux anticorps », vol. 3, p. 10, 2017
- [133]. S. E. Sandner et al., « Role of the Programmed Death-1 Pathway in Regulation of Alloimmune Responses In Vivo », *J. Immunol.*, vol. 174, no 6, p. 3408-3415, mars 2005.
- [134]. S. Chouaib, C. Asselin-Paturel, F. Mami-Chouaib, A. Caignard, et J. Y. Blay, « The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction », *Immunol. Today*, vol.18, no 10, p. 493-497, oct. 1997.
- [135]. A. J. Tesone, N. Svoronos, M. J. Allegrezza, et J. R. Conejo-Garcia, « Pathological Mobilization and Activities of Dendritic Cells in Tumor-Bearing Hosts: Challenges and Opportunities for Immunotherapy of Cancer », *Front. Immunol.*, vol. 4, déc. 2013.
- [136]. A. Ribas, « Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack », *Cancer Discov.*, vol. 5, no 9, p. 915-919, sept. 2015.
- [137]. J. Chen et al., « Interferon- $\gamma$ -induced PD-L1 surface expression on human oral squamous carcinoma via PKD2 signal pathway », *Immunobiology*, vol. 217, no 4, p. 385-393, avr. 2012
- [138]. Wölfle Sabine J. et al., « PD-L1 expression on tolerogenic APCs is controlled by STAT-3 », *Eur. J. Immunol.*, vol. 41, no 2, p. 413-424, déc. 2010
- [139]. X. Zhao et S. Subramanian, « Oncogenic pathways that affect antitumor immune response and immune checkpoint blockade therapy », *Pharmacol. Ther.*, vol. 181, p. 76-84, janv. 2018.

- [140]. W. Peng et al., « Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy », *Cancer Discov.*, vol. 6, no 2, p. 202-216, févr. 2016.
- [141]. L. Guilleminault, D. Carmier, N. Heuzé-Vourc'h, P. Diot, et E. Pichon, « Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : inhibition de la voie PD1/PDL1 », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 71, no 1, p. 44-56, févr. 2015.
- [142]. 9. INCa, Recommandations et référentiels, Cancer bronchique /référentiel nationale – Mars 2015.
- [143]. NCCN national comprehensive network
- [144]. F. Barlesi *et al.*, « Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 387, no 10026, p. 1415-1426, avr. 2016.
- [145]. INCa, « Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP ». mars-2015.
- [146]. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 07 octobre 2015 – ZYKADIA – Avis CT14455 ».
- [147]. T. S. Mok *et al.*, « Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no 7, p. 629-640, 16 2017.
- [148]. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2016 – TAGRISSO – Avis CT15113 ». .
- [149]. 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

- [150]. HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 25 mai 2016 – AVASTIN (poumon) – AvisCT14880 ».
- [151]. JBAG \*\*Haanen F Carbonnel C Robert Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *2017*



