



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2020

N°

Cancer bronchique non à petites cellules métastatique échappant à l'immunothérapie :

Faut-il privilégier la gemcitabine aux taxanes ?

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 7 octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Nicolas Aswad

Né le 21 novembre 1990

A Vichy (03)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

Cancer bronchique non à petites cellules métastatique échappant à l'immunothérapie :

Faut-il privilégier la gemcitabine aux taxanes ?

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 7 octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Nicolas Aswad

Né le 21 novembre 1990

A Vichy

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANNE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :
Professeur Bonniaud Philippe

Membres :
Professeur Ghiringhelli François
Professeur Georges Marjolaine
Docteur Foucher Pascal
Docteur Zouak Ayoub

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Au président du jury, Monsieur le Professeur Philippe Bonniaud. Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et d'avoir accompagné mon internat dans un souci de bienveillance et de pédagogie. Vous avez toujours été attentif à ce que chacun de nous puisse adapter son cursus en fonction de ses aspirations. Votre regard sur mon travail de mémoire a été d'une aide indispensable.

Je suis heureux et enthousiaste à l'idée de poursuivre ma formation dans votre service et par la même profondément reconnaissant de la confiance que vous m'accordez.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Pascal Foucher. Merci infiniment pour ce véritable compagnonnage en oncologie thoracique. Ce semestre passé dans votre service a été capital pour ma formation, tant sur le plan humain que professionnel, et a confirmé mon intérêt pour cette discipline. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et d'avoir soutenu cette thématique que nous avons si souvent évoquée en consultation. Votre relecture rigoureuse et toujours bienveillante de mon travail a été d'une aide précieuse. Veuillez accepter mes sincères remerciements et l'assurance de ma considération.

A Monsieur le Professeur François Ghiringhelli. Votre Master I m'a permis d'appréhender une vision fondamentale et globale de l'oncologie. Cet enseignement théorique intervenu tôt dans mon cursus est en grande partie à l'origine de mon intérêt pour cette discipline et je vous en suis reconnaissant. Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse, vos travaux en immunologie ont été d'une grande aide pour sa rédaction et une grande source d'enseignement.

A Madame le Professeur Marjolaine George. Marjolaine, je te suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon cursus, pour ton infatigable investissement aux côtés des patients et des internes (qui sont toujours heureux de te savoir disponible lors des premières gardes en autonomie), pour cette énergie et ce dynamisme exceptionnels qui entraînent avec eux toute une équipe.

A Monsieur le Dr Ayoub Zouak. Très cher Ayoub, merci infiniment pour tout ce que tu m'as transmis au cours de mon internat, merci pour ta patience et ton inépuisable bienveillance envers tous ceux qui t'entourent, patients comme collègues. Tes qualités humaines et professionnelles sont une véritable source d'inspiration pour moi.

A Madame le Docteur Marie-Pierre Moule et Monsieur le docteur Camille Genety. Vous avez accompagné mes premiers pas en tant qu'interne. Cette période à la fois incertaine et exaltante dans la vie d'un médecin a été très riche d'enseignement à vos côtés. Au-delà des connaissances médicales c'est aussi une certaine vision de la médecine que vous m'avez enseignée. Cette proximité et ce respect envers les patients que j'ai pu observer chez vous ont été essentiels durant les premiers mois de ma formation. Je vous en remercie.

A mes chefs de pneumologie :

A *Guillaume* la force tranquille du service, merci pour ta bienveillance et ton humour toujours bienvenu durant les gardes difficiles. A *Clément*, le couteau suisse de la pneumologie, merci pour ta sympathie, ta rigueur, ton humour toujours pinçant et tout ce que tu m'as transmis. Je te souhaite le meilleur pour Macon en espérant que tu repasseras nous voir !

Au très emblématique *Dr Baudouin*, votre ironie singulière et votre bonne humeur à toutes épreuves donnent à vos visites une saveur unique, merci pour votre enseignement dispensé entre deux volutes aromatisées.

Au docteur *Nicolas Favrolt*, merci pour tout ce que tu m'as enseigné et aussi pour ta bonne humeur permanente. A *Claudio*, pour les interludes café-philo en UARD et ce que tu m'as appris de la ventilation. A *Jean-Christophe* et son second degré qui est parfois le premier et à *Annlyse* qui a accompagné avec bienveillance mes premiers mois en U3

A mes co-internes, avec qui j'ai partagé les joies de l'internat et ses embuches. Je suis heureux d'avoir fait ce bout de chemin avec vous et je vous souhaite à tous le meilleur.

A *Maire Caroline*, la plus parisienne des bourguignonnes qui sera bientôt la plus bourguignonne des parisiennes, mon binôme d'U3, pour tous ces moments partagés au CHU et en dehors, je te souhaite tout le succès que tu mérites à Paris. Tu vas nous manquer.

A *Nelly*, merci pour cette belle amitié et ta bonne humeur indéfectible, je te souhaite le meilleurs pour cette nouvelle vie. Ce n'est qu'un au revoir.

A *Yasmina*, merci pour les fous rires en cours de DESC, ta gentillesse et ton caractère bien trempé. Tous mes vœux de bonheur pour ta nouvelle vie au soleil et à bientôt évidemment !

A mes co-internes devenus chefs, *Marie, Maximilien, Charlotte, Yoann et Mélanie* qui nous ont montré la voie. Aux plus jeunes, *Debby, Pierre, Louise, Astrid* la savoyarde, *Sophie, Pierre Tankere, Chloé et Robby Mister falafels*, les cours de DES avec vous vont me manquer. Sans oublier les petites dernières : *Jade, Deborah, Camille et Anne Claire* avec qui j'ai hâte de travailler.

Aux infirmier(e)s, aides soignant(e)s et ASH du CHU et de Paray-Le-Monial.

A *Nava, Laura (les deux), Marion, Julie, Coco de jour, Coco de nuit, Emilie, Karine, Virginie, Fati, Najat, Françoise, Nadine, Claire, Morgan, Elodie, Magalie* et tout le reste de l'équipe. C'est un plaisir de travailler avec vous au quotidien. J'ai beaucoup appris à vos côtés quand vous avez accompagné mes premiers (et parfois hésitants) pas d'interne. Votre professionnalisme et votre humanité à l'égard des patients force mon admiration.

A l'équipe de la réanimation Chalonnaise

Je remercie chaleureusement l'ensemble de l'équipe pour m'avoir accueilli et intégré avec tant de sympathie. Ce fut pour moi un stage très enrichissant tant sur le plan humain que professionnel.

A ma famille

A mes parents. Parce qu'on ne réussit jamais seul, je ne serai pas là ou j'en suis sans vous, qui m'avez toujours soutenu et n'avez jamais douté de moi. Je suis fier et heureux de vous avoir comme parents. Merci du fond du cœur.

A ma sœur Fanny, l'électron libre, le piment de la famille, avec toi on ne s'ennuie jamais et heureusement que tu es là pour jeter quelques pavés dans la mare, on t'aime comme ça !

A mes grands-parents, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir été présents et attentifs durant toutes les étapes de ma vie.

A Sam, Margueritte, Myriam et Pascal, merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé.

A ma famille de Syrie et d'ailleurs, ceux qui sont loin et ceux qui ne sont plus là, je pense souvent à vous.

A mes amis de longue date, qui m'ont accompagné, suivi et encouragé. Vous êtes ma deuxième famille. Je suis chanceux et heureux d'être votre ami.

A la famille Rull. Claire et Olivier, on se connaît depuis si longtemps que je vous présente comme mes cousins. On ne peut pas résumer 28 ans d'amitié en quelques lignes. Merci à vous deux d'être mes amis.

A Charles et Baptiste. Merci pour cette si grande Amitié qui durera encore longtemps.

A Anthony au Liban, Benoit et Thibault, Thomas, Maxime et Charles Kazzi, notre amitié a encore de beaux jours devant elle.

Ali et Andy, l'externat aurait été bien triste sans vous !

A mes coloc exceptionnels, *Camille* et sa joie de vivre, *Marie* son sourire et sa bonne humeur à toute épreuve, *Sharmine et Baptiste* le premier couple made in coloc, *Claudine* la polyglotte toujours prête à danser et discuter, à *Theresa* qui prend soin de nous, à l'infatigable *Guigou et son Valentin* toujours prêts à s'ambiancer, aux petits derniers, le très turbulent *Benoit* suivi de l'inépuisable *Audrey* et enfin bienvenue à *Ameline* qui s'est déjà acclimatée.

A la Famille Lachaux, à *Maud, Robin, Nathalie et Christian*, je suis heureux d'avoir partagé un bout de vie à vos côtés, je vous souhaite le meilleur.

Sans oublier les amis de l'internat

Quentin Rubot et sa Lucy ambassadeurs de la bonhomie savoyarde, *Aurelia et Chloé* pour les soirées dans votre coloc, *Silvia et Sylvain* spécialistes du tapage nocturne, *Quentin et Gégé* dont la bienséance m'interdit de tout raconter ici, *Blanche* et ses goûts musicaux inattendus, *Clémentine* et la soirée du nouvel an ! *Azzat* qui a bon appétit, sans oublier *Hélène* la Sherpa bourguignonne.

Aux co-internes chalonnais, Guillaume et Valentin, Quentin, Vincent, John, Eddy et Adrian qui ont égayé le semestre Covid.

Aux amis de la radiothérapie, *Médéric* le pilier du service, *Laurie, Aline, Justine, Loic* (et son lobe frontal), merci pour ce beau semestre passé en terre inconnue. Je reviendrai vous voir !

Table des matières

Table des tableaux et figures.....	13
Liste des abréviations.....	14
Avant-propos sur l’historique de la prise en charge du carcinome bronchique non à petites cellules.	15
Chimiothérapies standards.....	15
Place du bevacizumab (angiogéniques type anticorps anti-VEGF) associé à la chimiothérapie.	16
Place de l’immunothérapie dans la stratégie de première et seconde ligne.	17
Association Immunothérapie/chimiothérapie en première ligne.	17
Quel traitement après une immunothérapie de seconde ligne ou une association chimio/immunothérapie ?	18
Article :	19
Introduction.....	19
Matériel et méthode.....	20
Design de l’étude et patients.....	20
Statistiques et analyses	20
Résultats.....	21
Caractéristiques des patients.	21
Survie sans progression (SSP) des chimiothérapies n+1	23
Survie globale des chimiothérapies n+1.....	24
Taux de réponse.....	25
Toxicités.....	27
Tolérance.....	28
Analyse de sous-groupe	28
Discussion.....	29
Conclusion et perspectives.....	32
Références bibliographiques :	35

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Caractéristiques des patients. Page 22

TABLE DES FIGURES

Figure 1- Survie sans progression selon les drogues n+1. Page 23

Figure 2- Survie sans progression selon bithérapies ou monothérapies n+1. Page 24

Figure 3- Survie globale selon les drogues n+1. Page 25

Figure 4- Réponse selon drogue n+1. Page 26

Figure 5- Réponse selon le stade de la maladie. Page 27

Figure 6- Forest plot. Page 29

LISTE DES ABREVIATIONS

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

OMS : Performance statut selon l'OMS score

VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor

PD-1, PDL-1 : Programmed Death-1, Programmed Death Ligand-1

TPS : Tumoral Proportion Score

SSP : Survie Sans Progression

SG : Survie Global

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

ALK : Anaplastic Lymphome Kinase

ROS-1 : c-ros oncogene 1

Ligne (n-1) : ligne de chimiothérapie précédant l'immunothérapie

Ligne (n) : ligne d'immunothérapie

Ligne (n+1) : ligne de chimiothérapie faisant suite à l'immunothérapie

[NA] : borne de l'intervalle de confiance « non atteinte »

AEG : Alteration de l'Etat Général

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CML : Cellule Myéloïde suppressive

LT : Lymphocyte T

LTreg : Lymphocyte T Régulateur

LT NK : Lymphocyte T Natural Killer

INF : Interféron

TGF : Tumoral Growth Factor

Avant-propos sur l'historique de la prise en charge du carcinome bronchique non à petites cellules métastatique hors addiction oncogénique, de l'instauration du doublet à base de sels de platine comme standard jusqu'à aujourd'hui.

Chimiothérapies standards

Depuis la fin des années 2000, les chimiothérapies des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont fondées sur la combinaison d'un sel de platine et d'un agent cytotoxique de 3ème génération (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine ou pemetrexed). L'établissement de ce standard repose sur plusieurs études conduites entre 1985 et 2000. Dans un premier temps les chimiothérapies, en monothérapie ou en association, étaient comparées aux soins de support exclusifs, puis plusieurs essais ont conclu à un bénéfice de survie globale pour les doublets à base de sels de platine comparés aux monothérapies.

L'histologie joue un rôle prépondérant dans le choix de la chimiothérapie.

-Carcinomes non épidermoïdes

L'utilisation de cytotoxiques de troisième génération a permis de faire ressortir le pemetrexed (antimétabolite) comme étant la molécule de choix en association avec un sel de platine dans le CBNPC non épidermoïde. Avec un bénéfice en survie globale et un meilleur profil de tolérance que les autres associations, le pemetrexed s'est imposé comme la molécule la plus utilisée dans cette indication.

-Carcinome épidermoïde

Contrairement au carcinome non épidermoïde, le pemetrexed n'a pas sa place dans l'algorithme thérapeutique des carcinomes épidermoïdes en raison de son infériorité face aux autres cytotoxiques de troisième génération. Les options de chimiothérapie d'induction se limitent alors à une association de sels de platine et de gemcitabine, paclitaxel, docetaxel ou vinorelbine.

-Concept de maintenance

Au début des années 2010 ont été développées des stratégies dites de « maintenance » qui consistent à poursuivre en monothérapie la molécule initialement associée aux sels de platine (« maintenance de continuation ») ou une autre (« switch maintenance ») chez les patients n'ayant pas progressé lors de l'induction. Cette stratégie est justifiée par une durée très limitée du bénéfice de l'induction par un doublet à base de sels de platine (survie sans progression de 2 à 3 mois le plus

souvent). La maintenance a prouvé son efficacité sur le contrôle de la maladie avec un bénéfice de survie globale.

Là encore le pemetrexed s'est imposé comme la molécule de référence dans le carcinome non-épidermoïde avec un gain de survie sans progression de 3 mois comparé à un schéma induction-surveillance.

Dans le carcinome épidermoïde, aucune stratégie de maintenance n'a démontré son efficacité en termes de survie globale mais plusieurs études ont montré une amélioration de la survie sans progression dans le cadre d'une maintenance par gemcitabine après une induction par cisplatine/gemcitabine.

-Cas du patient OMS 2

Il existe chez ces patients une toxicité accrue du cisplatine conduisant à proposer une association de carboplatine avec l'une des molécules suivantes : gemcitabine, paclitaxel ou pemetrexed.

Une maintenance de continuation et/ou une switch maintenance sont toujours possible dans cette indication mais celles-ci ne semblent avoir de bénéfice que chez les patients conservant un statut OMS inférieur à 2 à l'issue de l'induction.

-Cas du sujet âgé

Le sujet âgé dont le statut OMS est compris entre 0 et 2 peut bénéficier d'une chimiothérapie. Le schéma carboplatine-paclitaxel hebdomadaire est bien étudié et tend à être un standard dans cette indication pour les patients autonomes au domicile et sans comorbidité majeure. Pour les patients plus vulnérables une monothérapie reste possible. Le bevacizumab (anti-angiogénique) n'a pas sa place dans la prise en charge du sujet âgé.

Place du bevacizumab (angiogéniques type anticorps anti-VEGF) associé à la chimiothérapie.

Contrairement à l'angiogenèse physiologique, la néo-angiogenèse tumorale dépend fortement de l'expression du VEGF (vascular endothelium growth factor) tant pour la phase de croissance vasculaire que la stabilisation des néovaisseaux. Le bevacizumab bloque en partie leurs capacités de prolifération et de migration. Son emploi est limité aux carcinomes de type non épidermoïde en absence d'hémoptysie et/ou d'envahissement des gros vaisseaux. Son adjonction à un doublet à base de sels de platine a montré un gain de survie globale uniquement en association au carboplatine-paclitaxel. L'association cisplatine-gemcitabine-bevacizumab a montré un gain modeste de survie

sans progression uniquement. Des incertitudes demeurent quant à la dose optimale et son emploi en stratégie de maintenance.

Place de l'immunothérapie dans la stratégie de première et seconde ligne.

L'arrivée de l'immunothérapie médiée par les inhibiteurs de points de contrôle a changé le paradigme de prise en charge en générant une réponse immunitaire systémique de l'hôte contre le cancer.

A ce jour, seuls les anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 sont utilisés en routine dans le CBNPC.

A l'état physiologique, le couple PD1-PDL1 permet d'envoyer un co-signal inhibiteur au lymphocyte T cytotoxique lorsque ce dernier rencontre une cellule présentatrice d'antigène afin de réguler négativement la réponse immunitaire.

L'expression de PDL1 à la surface de la cellule cancéreuse est une des voies d'échappement tumoral à la veille immunitaire.

L'utilisation d'anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 permet de lever ce frein immunologique et de restituer l'immunité antitumorale de l'hôte.

L'immunothérapie s'est tout d'abord imposée comme le traitement de seconde ligne face aux monothérapies cytotoxiques de troisième génération avec un doublement de la survie à 2 ans.

Les analyses de sous-groupe ont permis de démontrer qu'un niveau élevé d'expression de PDL1 à la surface des cellules tumorales (évalué par le *tumoral proportion score*, TPS), était un marqueur prédictif d'une bonne réponse à l'immunothérapie.

L'étude Keynote 024 a ainsi démontré la supériorité de l'immunothérapie en première ligne face à la chimiothérapie standard chez les patients dont le TPS est supérieur à 50%. Le résultat est un doublement de la médiane survie globale (30 mois vs 14 mois) dans cette indication. En cas d'échappement à une première ligne d'immunothérapie, le traitement de seconde ligne se fait par chimiothérapies d'induction classiques en fonction du type histologique suivi éventuellement d'une maintenance.

Association Immunothérapie/chimiothérapie en première ligne.

De nombreux essais, pour la plupart précliniques, ont montré le rôle immunomodulateur des chimiothérapies mettant ainsi à mal le dogme qui voudrait que toute chimiothérapie soit

immunosuppressive. Dès lors, l'association chimiothérapies/immunothérapie ne paraît pas contradictoire.

Les études Keynote 189 et 407 ont montré la supériorité d'une association d'un doublet à base de sels de platine et d'une immunothérapie face à une chimiothérapie d'induction standard indépendamment du taux de PDL1. Toutefois aucune étude n'a comparé ce type d'association à l'immunothérapie seule chez les patients dont le TPS est supérieur à 50%. Dans ce cas précis, le choix entre une association ou une immunothérapie seule est laissé à la discrétion du médecin.

Quel traitement après une immunothérapie de seconde ligne ou une association chimio/immunothérapie ?

La contraction en une seule et première ligne des principales molécules efficaces dans le CBNPC conduit à un épuisement prématuré des ressources thérapeutiques en cas d'échappement.

Aucun essai, même avant l'arrivée de l'association chimio/immunothérapie, n'a comparé les différentes molécules en post immunothérapie.

La molécule et l'enchaînement thérapeutique les plus efficaces restent donc à définir.

Article :

Cancer bronchique non à petites cellules métastatique échappant à l'immunothérapie :

Faut-il privilégier la gemcitabine aux taxanes ?

Introduction

Avec 46363 nouveaux cas et 33117 décès en France (2016), le cancer bronchique représente la première cause de mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde.(1–3)

Chaque année en France, il représente 12% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer et 21% des décès liés au cancer.

Les dépenses globales de l'assurance maladie tous cancers confondus s'élèvent à 13,5 milliards d'euros annuel, dont 1.25 milliards sont attribuables au cancer pulmonaire (2020)(4).

Cela en fait donc un enjeu médical, économique et sociétal majeur.

Depuis 2015, l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) au stade métastatique et plus récemment au stade localement avancé(5–7). Néanmoins ses interactions avec les chimiothérapies conventionnelles font encore l'objet d'études et aucune stratégie post immunothérapie n'a été clairement définie dans le CBNPC métastatique.

Les études KEYNOTE 189 et 407 (8,9) ont récemment modifié les pratiques en associant chimiothérapies et immunothérapie dès la première ligne métastatique du CBNPC et cela indépendamment du statut PDL1. En cas d'association chimio-immunothérapie en première ligne, la stratégie thérapeutique de seconde ligne reste à définir.

Partant d'un ressenti clinique favorable à la gemcitabine, avec un taux de réponse très inhabituellement élevé pour cette molécule en post immunothérapie (utilisée en troisième ligne le plus souvent), notre étude visait à évaluer la survie sans progression (SSP) des lignes de chimiothérapies administrées après l'immunothérapie dans le CBNPC métastatique (hors addiction oncogénique) et identifier les facteurs associés à une meilleure efficacité.

Matériel et méthode

Design de l'étude et patients

Cette étude rétrospective multicentrique incluait des patients atteints de CBNPC métastatiques traités au service d'oncologie thoracique du CHU de Dijon et au centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc de Dijon, quel que soit le stade initial, ayant échappé à une ligne d'immunothérapie (n) et ayant bénéficié d'une ligne de chimiothérapie (n+1) jusqu'à réévaluation ou décès. Les patients porteurs d'une mutation commune de l'EGFR ou d'une fusion de ALK/ROS1 ont été exclus.

L'objectif principal était la SPP de la ligne n+1 défini comme le délai entre la date de mise en route du traitement n+1 et la date du diagnostic de progression si celle-ci était évaluée par tomodensitométrie, ou la date du décès en absence de réévaluation.

Les objectifs secondaires étaient la survie globale (SG) défini comme le délai entre la mise en route de la ligne n+1 et la date de décès, le taux de réponse de la ligne n+1 défini comme positif en cas de réponse complète ou partielle lors de la réévaluation et l'évaluation des facteurs influençant l'efficacité du traitement (histologie, stade initial, radiothérapie, OMS...)

Statistiques et analyses

Les caractéristiques de la population étudiée et les variables quantitatives ont été décrites par leurs nombres d'observations, leurs médianes, leurs moyennes, leurs écarts-types et les valeurs minimales et maximales. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs nombres d'observations et leur fréquence en pourcentage pour chaque modalité. Les valeurs manquantes n'ont pas été prises en compte dans le calcul des pourcentages. Elles sont comparées par des tests du Chi-2 ou de Fisher.

Le suivi médian a été calculé par la méthode du reverse Kaplan Meier. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour obtenir les taux de survie et leurs médianes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Le test du log-rank compare les courbes de survie des différents groupes. Les variables influençant la réponse au traitement post immunothérapie et la mortalité ont été identifiées à l'aide de modèle de cox univarié. Les facteurs avec un $p < 0.25$ ont été inclus dans le modèle multivarié. Les hazard ratio ont été déterminés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Toutes les analyses ont été réalisées sous SAS version 9.4

Résultats

Caractéristiques des patients.

De juillet 2015 à juin 2020, nous avons inclus 83 patients métastatiques qui ont reçu une chimiothérapie post immunothérapie (n+1), suivis jusqu'à réévaluation ou décès. Parmi eux, 79,5% d'hommes (N=66) et 20,5% de femmes (N=17).

87,3% d'entre eux avaient un antécédent de tabagisme.

La répartition histologique entre tumeurs adénocarcinomeuses, épidermoïdes et indifférenciées était respectivement de 74,4%, 23,2% et 2,4%

Lors du diagnostic initial, 61 patients étaient métastatiques d'emblée (73,04%) dont 4 oligométastatiques, 18 patients étaient au stade localement avancé (21,7%) et 4 étaient au stade localisé (4,8%)

62 patients ont reçu une chimiothérapie précédant l'immunothérapie (n-1 ou n-2). Les drogues utilisées étaient : association de sels de platine-pemetrexed (N=34), sels de platine-gemcitabine (N=9), sels de platines-paclitaxel (N=6) ou des monothérapies par docetaxel (N=6), paclitaxel (N= 3) ainsi que des thérapies ciblées telles que l'afatinib(N=2), erlotinib(N=1) ou vemurafenib(N=1)

21 patients ont reçu une immunothérapie en première ligne métastatique : pembrolizumab (N=10) et nivolumab (N=11).

Les chimiothérapies n+1 comportaient : sels de platine pemetrexed (N=7), sels de platine paclitaxel (N=8), pemetrexed(N=4), gemcitabine(N=35), paclitaxel(N=22), docetaxel(N=7),

Informations patients		
	n	%
Sexe		
Total	83	
Homme	66	79,5%
Femme	17	20,5%
Age au diagnostic (moyenne en années)	62,385	
Tabac		
Total	79	
Non	10	12,7%
Oui	69	87,3%
Manquant	4	
Type histologique		
ADK	61	74,4%
Epidermoïde	19	23,2%
Indifférencié	2	2,4%
Manquant	1	
PDL1		
Négatif	31	47,0%
Positif	25	37,9%
Si positif		
PDL1 positif	n	Moyenne
	25	50,44
Non recherché	10	15,2%
Manquant	17	
Infiltrat CD8+		
Nul	3	12,0%
Faible	5	20,0%
Modéré	14	56,0%
Fort	3	12,0%
Manquant	58	
ALK		
Négatif	74	100,0%
Manquant	9	
ROS1		
Négatif	73	100,0%
Manquant	10	
EGFR		
Négatif	70	94,6%
Positif	4	5,4%
Si positif mutation EGFR positif		
C 2492G>A	1	25,0%
C 2749G>A	1	25,0%
INSERTION EXON 20	1	25,0%
T 751L VARIANT SIGNIFICATION IN CONNU	1	25,0%
Manquant	9	
KRAS		
Négatif	47	67,1%
Positif	23	32,9%
Manquant	13	
BRAF		
Négatif	61	
Positif	2	3,2%
Si positif mutation BRAF positif		
EXON2 P.G13D	1	50,0%
G466V	1	50,0%
Manquant	20	
HER2		
Négatif	60	100,0%
Manquant	23	
PI3K		
Négatif	39	100,0%
Manquant	44	
MET		
Négatif	44	100,0%
Manquant	39	
OMS au diagnostic	n	%
0	23	27,7%
1	57	68,7%
2	3	3,6%
Stade de la maladie au diagnostic		
Métastatique d'emblée	57	68,7%
Oligométastatique	4	4,8%
Localisé	4	4,8%
Localement avancé	18	21,7%
Chirurgie du primitif		
Non	73	88,0%
Oui	10	12,0%
Radiothérapie du primitif		
Non	71	85,5%
Oui	12	14,5%
Chirurgie sur un ou des site(s) métastatique(s)		
Non	78	
Oui	4	
Radiothérapie sur un ou des site(s) métastatiques		
Non	60	72,3%
Oui	23	27,7%
Traitement local curateur (hors oligométastatique)		
Non	66	
Oui	16	
Etat aux dernières nouvelles		
Vivant	11	13,3%
Décédé	72	86,7%
OMS ligne n + 1		
0	6	7,2%
1	54	65,1%
2	22	26,5%
3	1	1,2%

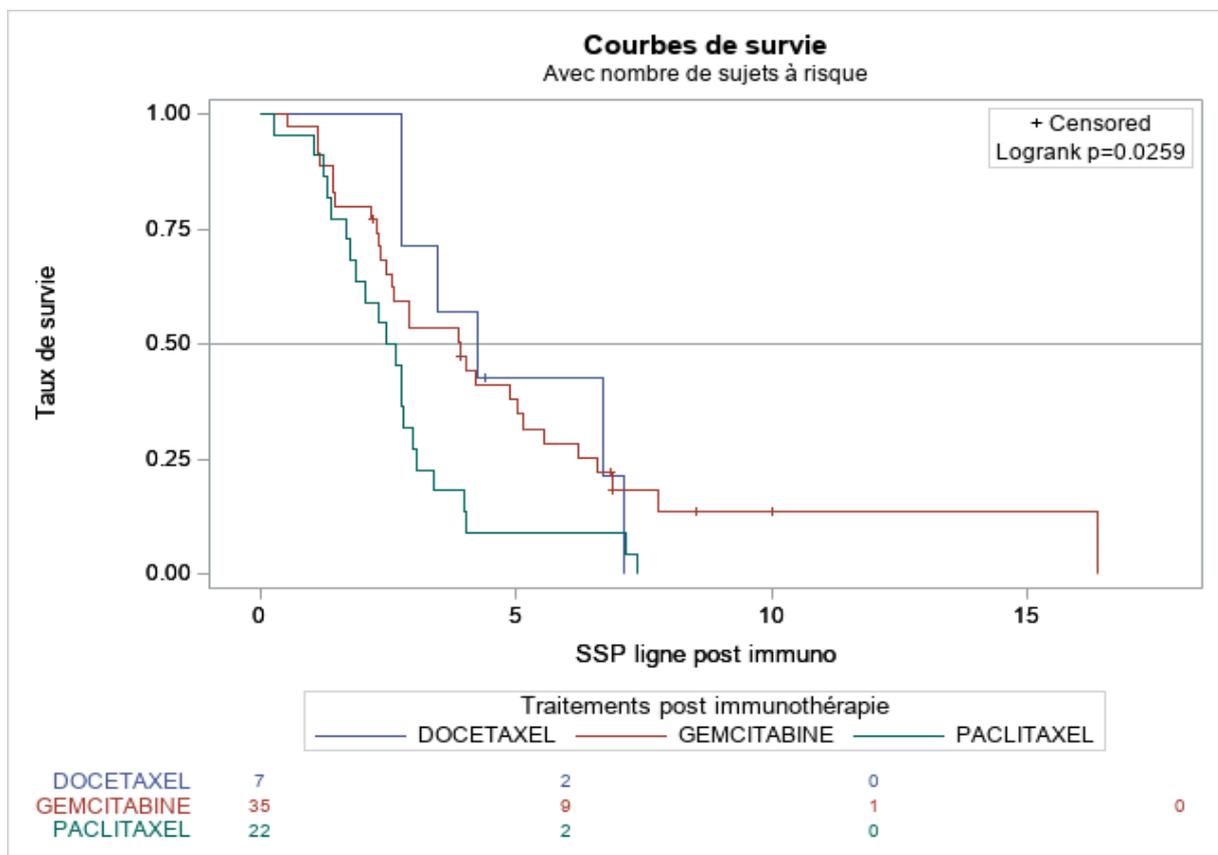
Survie sans progression (SSP) des chimiothérapies n+1

Il existe une différence significative en termes de SSP selon les différentes drogues utilisées après l'immunothérapie.

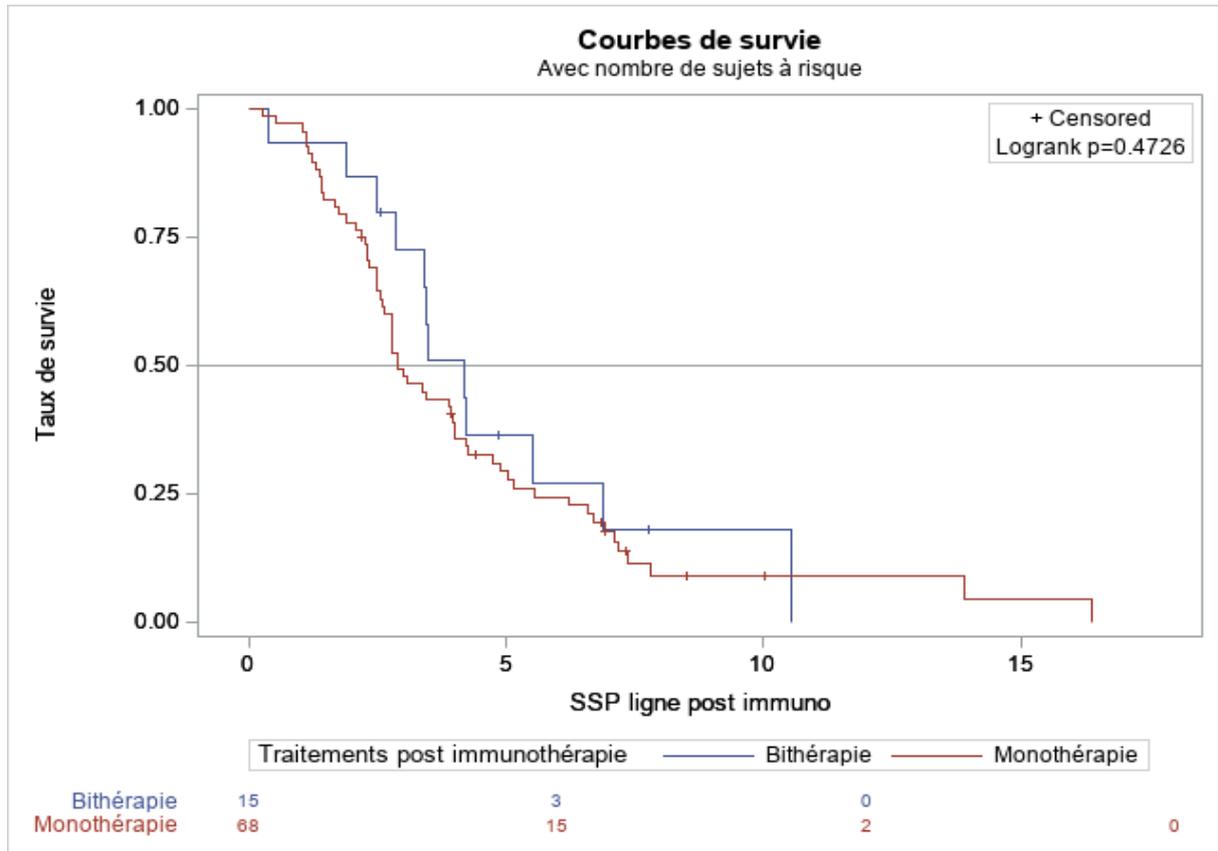
Toutes drogues n+1 confondues, la SSP médiane était de 3.05 mois.

Les médianes de SSP des associations sels de platine-pemetrexed et sels de platine-paclitaxel étaient respectivement de 4,73[1,9-NA] (NA : borne supérieure « non atteinte ») et 3.48 mois [2.49-5.52]

Pour les monothérapies, les médianes de SSP du docetaxel, de la gemcitabine et du paclitaxel étaient respectivement de 4.24 mois [2.76-NA] ; 3.91 mois [2.33-5.12] et 2.55 mois [1.68-2.99]



A noter qu'il n'y a pas de différence significative de SSP entre bi-chimiothérapies et mono-chimiothérapies.



Survie globale des chimiothérapies n+1

A l'issue des inclusions 73 patients étaient décédés et 11 étaient encore en vie.

Les médianes de survie globale pour les doublets de chimiothérapies sels de platine-pemetrexed et sels de platine paclitaxel étaient respectivement de 12,02 [4,04-20,53] et 11 mois [3.48-17.47]

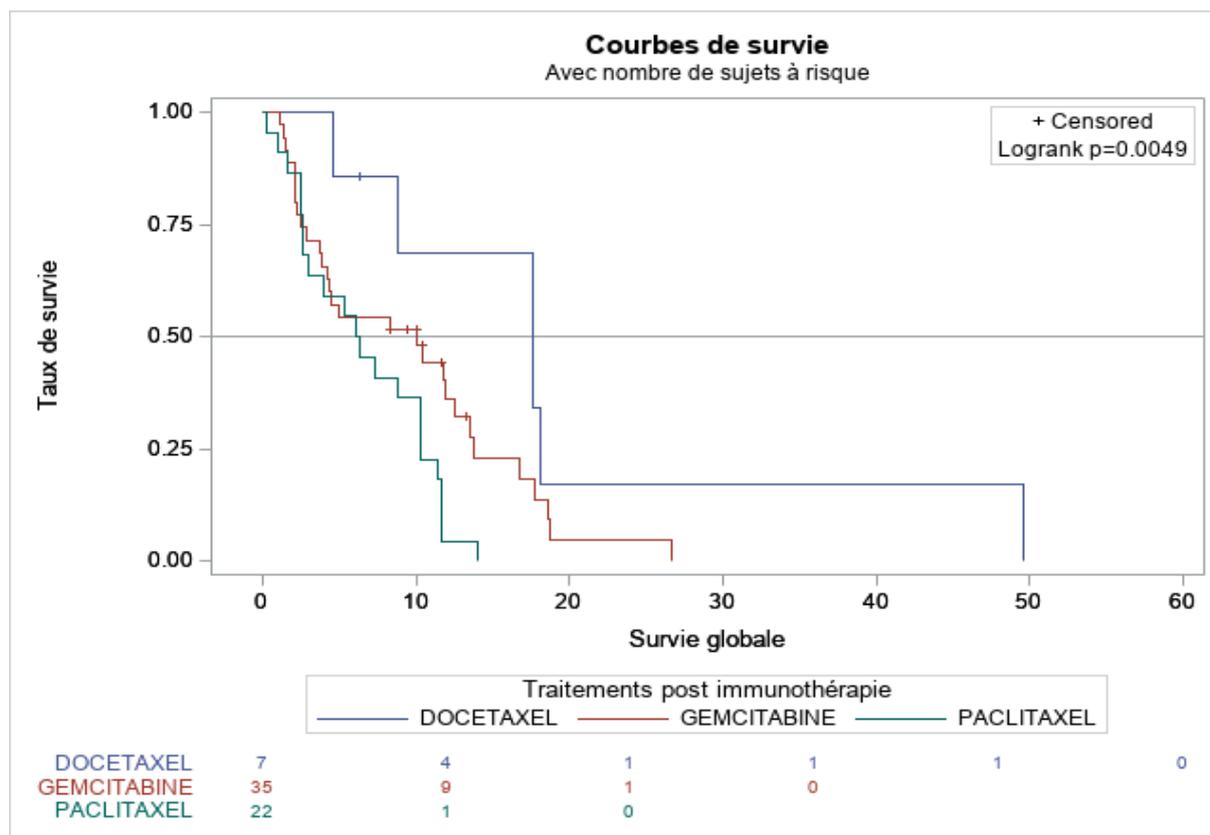
Les médianes de survie globale pour les mono-chimiothérapies étaient de :

17.67 mois [4.63-NA] pour le docetaxel

10.08 mois [3.9-12.58] pour la gemcitabine

6.24 mois [2.63-10.28] pour le paclitaxel

avec une différence significative en termes de survie globale (p=0.0049) entre ces 3 drogues



Taux de réponse

Toutes drogues confondues en post immunothérapie (n+1), les pourcentages de réponses positives, de stabilités et de progressions étaient respectivement de 27.7% (N=23), 12% (N=10) et 60.2% (N=50)

Concernant les mono-chimiothérapies administrées en ligne n+1 :

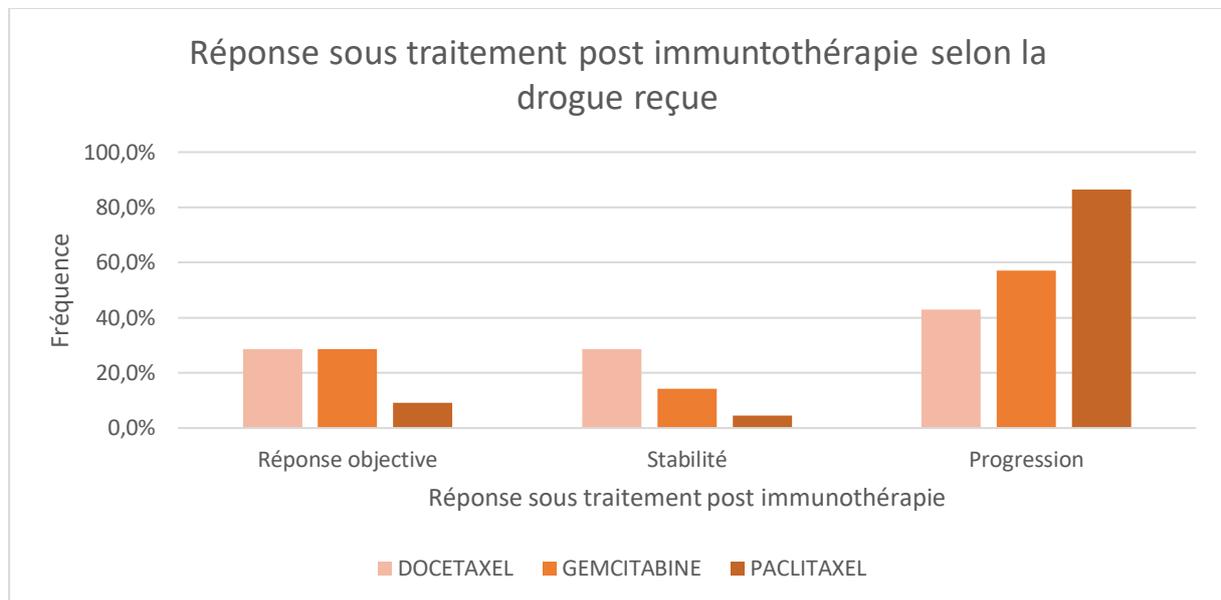
La gemcitabine avait un taux de réponse positive, stabilité et progression respectivement de 28.57%, 14.28% et 57.14%

Le docetaxel avait un taux de réponse positive, stabilité et progression respectivement de 28.57%, 28.57% et 42.85%

Le paclitaxel avait un taux de réponse positive, stabilité et progression respectivement de 9.09%, 4.54% et 86.36%.

Ces taux de réponse sont nettement inférieurs à ceux qui avaient été observés en ligne n-1 et n- 2 (doublets à base de sels de platine dans la très grande majorité des cas) avec un taux réponse positive de 50.2% (N=33), un taux de stabilité 17.7% (N=11) et un taux de progression de 29% (N=18) pour ces mêmes patients. Ils sont cependant meilleurs que ceux observés pendant la ligne

d'immunothérapie (n) où les taux de réponse étaient pratiquement les plus faibles, toutes lignes confondues : réponses positives 10.8% (N=9), stabilité 16.9% (N=14) et progression de 72.3%(N=60)

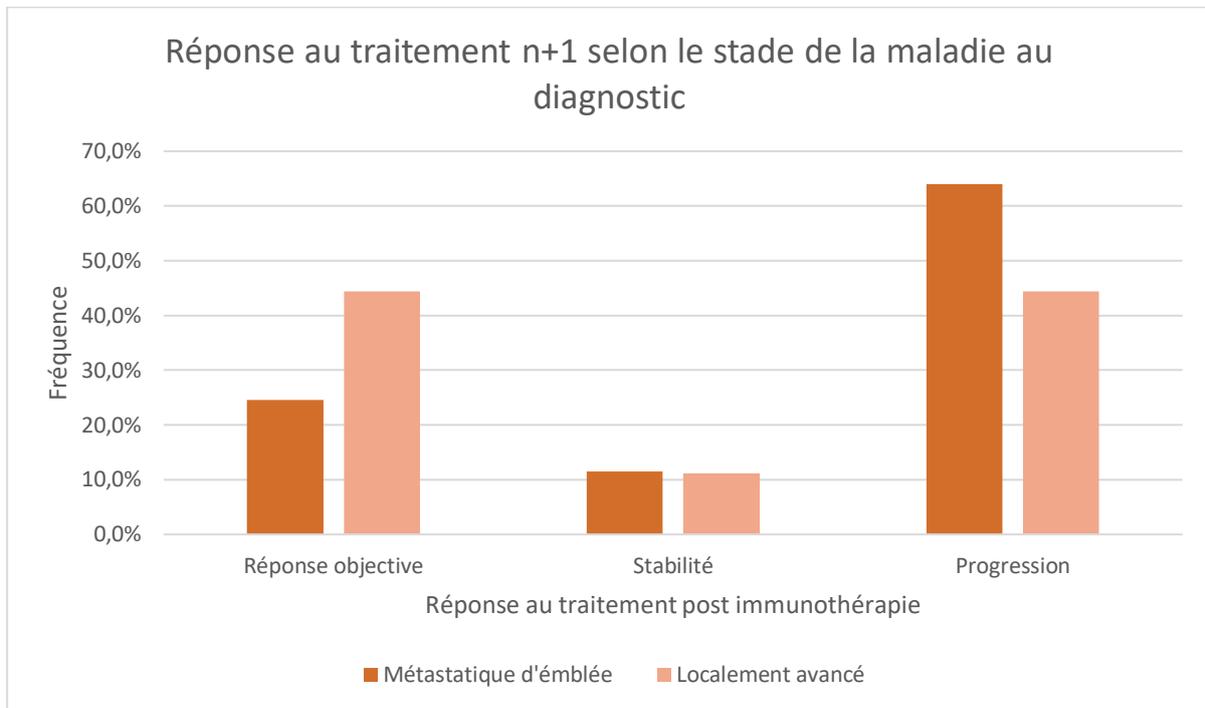


A noter que le taux de réponse en ligne n+1 semble majoré chez les patients ayant été irradiés au cours de leur prise en charge.

Sur les 18 patients localement avancés, 50% ont bénéficié d'une irradiation du site primitif et 11.1% ont été irradiés sur un site métastatique au cours de leur prise en charge. 44.4% d'entre eux étaient en réponse et 11.1% étaient stables en ligne n+1.

Parmi les patients métastatiques d'emblée (N=61), seuls 3.3% ont bénéficié d'une irradiation du site primitif mais 34.4% ont été irradiés sur un site métastatique au cours de leur prise en charge. 24.6% d'entre eux étaient en réponse et 11.5% étaient stables en ligne n+1

Sur les 4 patients localisés au moment du diagnostic, un seul a bénéficié d'une irradiation du site primitif mais aucun n'a été irradié sur un site métastatique au cours de la prise en charge. Aucun n'avait répondu à la ligne n+1



Toxicités

De par le caractère rétrospectif de l'étude, seules les toxicités de grade II-III-IV ayant entraîné l'arrêt de la ligne en cours ont été relevées.

8 cas de toxicités ont été déclarés en ligne n+1. 50% sont dus à la gemcitabine (fuite capillaire) et 37.5% sont liés au cisplatine/pemetrexed (insuffisance rénale). Parmi eux, 7 patients (87.5%) se trouvaient en réponse objectives

Toutes lignes et drogues confondues, les trois toxicités les plus fréquentes étaient l'insuffisance rénale aigue (30%) la fuite capillaire (15%) et les pneumopathies interstitielles aigues (15%)

En lignes pré-immunothérapie, 6 patients avait dû suspendre leur traitement. L'insuffisance rénale en lien avec l'association cisplatine/pemetrexed était la toxicité la plus fréquente

L'immunothérapie avait dû être suspendue chez 6 patients en raison de toxicité pulmonaire et digestive notamment.

Tolérance

Nous avons choisi de relever les cas d'altération de l'état général (AEG) imputables au traitement anticancéreux ayant entraîné son interruption.

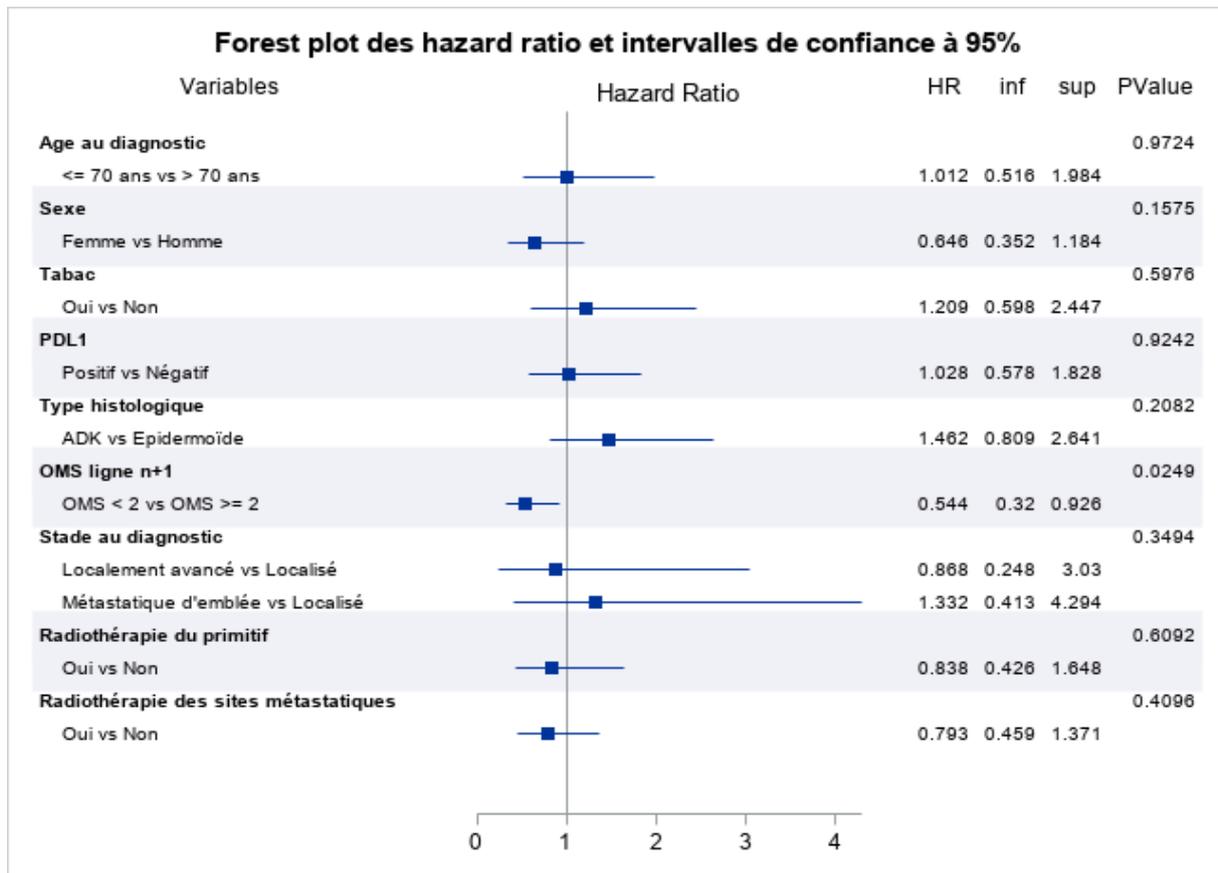
Concernant la ligne n+1, 6 patients ont dû stopper leurs traitements pour AEG, 4 cas (66.66%) étaient imputables aux taxanes (paclitaxel/docetaxel), 1 cas imputable au cisplatine-pemetrexed et l'autre à la gemcitabine.

Si on regarde les lignes précédentes, 7 patients avaient dû stopper le traitement pour AEG en ligne n-1. Les associations sels de platine-pemetrexed et sels de platine-gemcitabine étaient en cause dans 57.14% et 28.57% des cas respectivement. Un seul patient avait dû arrêter son immunothérapie pour AEG en ligne n.

Analyse de sous-groupe

L'analyse de sous-groupe n'a pas montré de différence significative sur le risque de progression ou de décès pour les facteurs suivants : sexe, âge, tabac, histologie, expression tumorale de PDL1, infiltrat lymphocytaire tumoral, statut mutationnel, stade de la maladie au diagnostic, localisations métastatiques, réalisation d'une chirurgie du primitif, radiothérapie du primitif, chirurgie d'un site métastatique, radiothérapie d'un site métastatique.

En revanche, un statut OMS <2 lors de la mise en route de la ligne n+1 diminuait significativement le risque de mortalité et de progression avec un hazard ratio à 0.544 [0.320 - 0.926] et un intervalle de confiance à 95% (p=0.0249)



Discussion

A notre connaissance il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé permettant de comparer l'efficacité des chimiothérapies en post immunothérapie dans le CBNPC.

L'étude rétrospective multicentrique IFCT 1502 a étudié une cohorte de 600 patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb/IV au diagnostic ayant reçu du nivolumab au cours de leur prise en charge. 44% (N=262) d'entre eux ont pu accéder à un traitement chimique post nivolumab avec un bénéfice significatif sur la survie globale comparé à ceux n'ayant pas eu accès à une ligne post immunothérapie.

Dans notre série, les 3 principales monothérapies utilisées en post immunothérapie étaient la gemcitabine, le paclitaxel et le docetaxel.

Le docetaxel donnait les meilleurs résultats en termes de survie sans progression : 4.24 mois [2.76 - NA], de survie globale : 17.67 mois [4.63-NA], et un taux de réponse (28.57%). Malheureusement le faible effectif du bras docetaxel ne peut nous permettre de conclure à une supériorité évidente.

Le paclitaxel était la drogue la moins efficace avec une survie sans progression de 2.55 mois [1.68-2.99], une survie globale de 6.24 mois [2.63-10.28], et un taux de réponse 9.09%.

La gemcitabine donnait des résultats intermédiaires mais satisfaisants avec une survie sans progression de 3.91 mois [2.33 -5.12], une survie globale de 10.08 mois [3.9-12.58] et un taux de réponse de 28.57%.

Concernant les facteurs protecteurs, l'analyse de sous-groupe révèle qu'un statut OMS strictement inférieur à 2 lors de l'introduction de la ligne n+1 diminue le risque de décès et de progression de manière significative. Cela était déjà décrit comme un facteur protecteur dans les essais de phase II et III qui étudiaient le docetaxel et le paclitaxel en première ou seconde ligne du CPNPC (10,11)

Par ailleurs on observe une différence notable mais non significative, de réponse chez les patients ayant bénéficié d'une irradiation au cours de leurs prises en charge.

De nombreuses études relatent une synergie entre radiothérapie et immunothérapie de par l'induction d'une mort cellulaire immunogène via le relargage et l'expression tumorale de signaux de danger, l'augmentation de l'expression de CMH de classe I (12), l'attraction de cellules immunitaires effectrices mais aussi l'expression radio-induite de PDL1 à la surface des cellules cancéreuses (13–15). De nombreux essais ont montré qu'une association radiothérapie-immunothérapie majorait la réponse antitumorale systémique et produisait un effet abscopal (effet provoqué par l'irradiation sur les tissus tumoraux éloignés du site irradié) (16–18)

Ici, les patients irradiés au cours de leurs prises en charge semblent tirer un meilleur bénéfice de la ligne post immunothérapie.

Au-delà des chiffres bruts d'efficacité, le choix de la chimiothérapie post immunothérapie devra aussi tenir compte de l'état général du patient ainsi que du profil de toxicité et de tolérance de chaque drogue.

Dans notre série la gemcitabine était responsable de la majorité des arrêts de traitement pour toxicité en ligne n+1. Toutefois on ne peut conclure que la gemcitabine soit plus toxique que le paclitaxel ou le docetaxel.

Toutes drogues confondues en ligne n+1, 87,5% des patients qui arrêtent le traitement pour cause de toxicité sont en réponse positive. On peut raisonnablement supposer que ces patients en réponse ont bénéficié d'un plus grand nombre de cures et ont accumulé le risque de toxicité.

Aucune étude n'a comparé directement les toxicités de ces 3 molécules lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie. Mais l'analyse des essais étudiant ces 3 drogues en première ou seconde ligne du CBNPC métastatique indique que le docetaxel est la drogue qui occasionne le plus de toxicité de grade III ou IV (hématologie et non hématologique) (6,10,11,19–24). A l'inverse la gemcitabine est la

drogue qui aurait la toxicité la plus faible (22,24). Ces résultats sont corroborés par la base gouvernementale de données publique du médicament(25).

Concernant les interactions thérapeutiques, il existe aujourd'hui des arguments solides qui attestent d'une synergie entre chimiothérapies et immunothérapie.

Une récente étude Sud-coréenne a montré qu'il existe un effet « post immunothérapie » pour les chimiothérapies conventionnelles. L'étude rétrospective incluait 73 patients et comparait le taux de réponses objectives des chimiothérapies selon qu'elles étaient administrées avant ou après l'immunothérapie. Toutes drogues confondues, le taux de réponse était significativement meilleur pour les chimiothérapies administrées après l'immunothérapie. Dans cette étude la gemcitabine seule ou en association avait le meilleur taux de réponse post immunothérapie. Il n'y avait pas de corrélation entre la réponse à la ligne post immunothérapie et la réponse à l'immunothérapie elle-même. Cela suggère que l'effet post immunothérapie pourrait s'observer même en cas d'échec de l'immunothérapie. Cela expliquerait aussi pourquoi l'immunothérapie est associée à une survie globale plus importante alors même qu'elle n'est pas toujours associée à un meilleur taux de réponse ou une meilleure survie sans progression comparée aux chimiothérapies conventionnelles. (26)

L'Effet post immunothérapie jette un nouvel éclairage sur les chimiothérapies conventionnelles utilisées dans le CBNPC dont les principales molécules sont connues depuis plus de 20 ans.

D'un point de vu plus fondamental, l'interaction entre immunothérapie et chimiothérapies pourrait passer par la modification du micro-environnement tumoral en induisant une déplétion en cellules myéloïdes suppressives (CML) et en lymphocytes T régulateurs (LTreg) qui inhibent l'action des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et constituent un mécanisme à part entière d'échappement au système immunitaire. Cela expliquerait en partie pourquoi les inhibiteurs de points de contrôle ne sont pas toujours efficaces malgré la présence d'un infiltrat tumoral en LT CD8+.

Il a été montré in vivo que l'administration de gemcitabine chez des souris porteuses d'une tumeur bronchique et mésothéliale induisait une réduction significative des CML spléniques tout en préservant les LT effecteurs et les lymphocytes Natural Killer (NK). De plus l'adjonction d'une immunothérapie médiée par interféron-béta (INF- β) induisait une réponse antitumorale plus marquée chez les souris préalablement traitées par gemcitabine (27)

Concernant le docetaxel, une expérience menée sur des LTreg plasmatiques recueillis chez des patients atteints de CBNPC métastatiques a montré un effet dépléteur en LTreg ainsi qu'une réorientation de leur production cytokinique au profit de l'INF gamma (stimulation des cellules de l'immunité innée, maturation des Lc B,T, NK, expression de CMH de type I et II) et une diminution de

TGF-Beta(immuno-régulateur) (28). Un effet similaire a également été décrit pour les doublets à base de sels de platine-paclitaxel (29)

D'autres mécanismes d'immuno-modulation médiés par les chimiothérapies ont été décrits comme l'induction d'une mort cellulaire immunogène qui induit une réponse immunitaire antitumorale spécifique à l'image d'un vaccin (30), l'augmentation et la maturation des cellules présentatrices d'antigènes (31) ainsi que l'attraction de LT CD8+ sur le site tumoral (32)

Des études menées chez l'animal ont démontré que l'effet cytotoxique des chimiothérapies ne dépend pas seulement de la chimio sensibilité tumorale mais également de la réponse immunitaire sous-jacente(33) (34).

Une de ces expériences consistait à greffer à des souris une tumeur préalablement testée sensible à la gemcitabine in vitro. Deux populations de souris étaient utilisées : une immunocompétente, et une dépourvue de thymus. La population de souris immunodéprimée ne répondait pas à la gemcitabine malgré la chimio-sensibilité tumorale établie in vitro.

A l'inverse, l'injection de gemcitabine à des souris immunocompétentes à qui on a greffé un mélange de tumeur résistante à la gemcitabine et de LT CD8+ issus de ces mêmes souris, a montré une réponse antitumorale efficace.

En somme, l'efficacité de la chimiothérapie dépend de la réponse immunitaire de l'hôte qui est elle-même potentialisée par le traitement chimique créant des boucles de rétroaction et une interdépendance.

Conclusion et perspectives

Bien que les effectifs de notre série soient modestes, on peut raisonnablement suggérer que la gemcitabine serait plus appropriée que les taxanes en terme de rapport efficacité-tolérance, ce qui conforterait de nombreux praticiens dans leur ressenti clinique. Des études de plus grands effectifs sont néanmoins nécessaires pour établir quelle drogue serait la plus appropriée en cas d'échappement à l'immunothérapie.

Avant l'arrivée de l'immunothérapie (2015), le taux de survie des CBNPC pour les stades métastatiques ou localement avancés non irradiables était de 2% à 5 ans et 20% à un an (35)

Bien que les données de survie globale ne soient pas encore matures, l'immunothérapie médiée par les inhibiteurs de points de contrôle a fortement impacté la prise en charge du CBNPC métastatiques et localement avancé.

Plus globalement, la tendance actuelle consiste à (re)considérer les thérapeutiques récentes ou anciennes à travers leurs propriétés immunomodulatrices. De nombreux essais étudient également l'association de l'immunothérapie avec les thérapies ciblées, la radiothérapie, les thérapies cellulaires ou les immunothérapies entre elles.

L'association concomitante d'une chimiothérapie d'induction et d'une immunothérapie tend à s'imposer comme le nouveau standard de la première ligne métastatique du CBNPC au prix d'un épuisement prématuré des ressources thérapeutiques. Mais aucune étude n'a comparé sur le long terme l'approche séquentielle à l'administration concomitante d'une chimio-immunothérapie. De plus l'association actuelle consiste simplement à combiner les chimiothérapies « standards » à l'immunothérapie sans qu'aucune étude n'ait comparé les différentes molécules entre elles dans le cadre d'une telle association. De fait rien ne prouve que ces nouvelles associations soient les plus appropriées en termes d'efficacité. La question de la bonne stratégie thérapeutique (séquentielle vs concomitante) et du choix des molécules en cas d'association reste ouverte et l'on peut penser qu'un long travail de démantèlement des effets immunologiques des protocoles classiques de chimiothérapie reste à faire. Certains auteurs suggèrent de développer d'avantage les essais précliniques afin de donner une direction plus pertinente à la recherche clinique qui est parfois trop rapide et orientée (36).

Alors qu'il a longtemps été le parent pauvre de l'oncologie, le CBNPC est aujourd'hui au centre de la recherche et de l'innovation thérapeutique. Mais ne serait-il pas devenu urgent d'attendre et de faire le bilan de ces 5 dernières années ? Face à la pression d'une recherche clinique effrénée, il est plus que jamais nécessaire que le clinicien garde un esprit critique et indépendant.

THESE SOUTENUE PAR Mr Nicolas Aswad

CONCLUSIONS

Cette étude rétrospective a été motivée par l'absence de recommandations et de travaux prospectifs concernant le CBNPC métastatique sans addiction oncogénique échappant à l'immunothérapie.

Bien que les effectifs de notre série soient modestes, on peut raisonnablement suggérer que la gemcitabine serait une chimiothérapie plus appropriée que les taxanes en terme rapport efficacité-tolérance dans cette indication. Avec des résultats intéressants, le bras docetaxel manque d'effectif et sa toxicité est supérieure à celle de la gemcitabine.

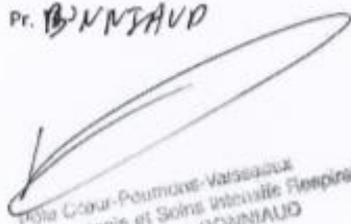
Des études de plus grands effectifs seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Le Président du jury,

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 23 Septembre 2020
Le Doyen

Pr. BONNIAUD

Pr. M. MARNADIÉ



Service de
Pôle Cœur-Poumon-Vaisseaux
Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires
Professeur Philippe BONNIAUD
Chef de Service
C.H.U. SODAGE
14, Rue Paul Gallard BP 77508
21075 DIJON CEDEX

Références bibliographiques :

1. Ribassin-Majed L, Le Teuff G, Hill C. La fréquence des cancers en 2016 et leur évolution. *Bulletin du Cancer*. janv 2017;104(1):20-9.
2. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Annals of Oncology*. mai 2017;28(5):1117-23.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108.
4. Cancer Prevalence and Cost of Care Projections [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://costprojections.cancer.gov/>
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919-29.
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 2018;379(21):2040-51.
10. Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, Bencardino KB, Schipani S, Cozzarini C, et al. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. mai 2004;44(2):231-9.
11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *JCO*. 10 mai 2000;18(10):2095-103.

12. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med*. 15 mai 2006;203(5):1259-71.
13. McBride WH, Chiang C-S, Olson JL, Wang C-C, Hong J-H, Pajonk F, et al. A sense of danger from radiation. *Radiat Res*. juill 2004;162(1):1-19.
14. Apetoh L, Tesniere A, Ghiringhelli F, Kroemer G, Zitvogel L. Molecular interactions between dying tumor cells and the innate immune system determine the efficacy of conventional anticancer therapies. *Cancer Res*. 1 juin 2008;68(11):4026-30.
15. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini J-L, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*. janv 2007;13(1):54-61.
16. Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell*. 11 nov 2013;24(5):589-602.
17. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol*. juill 2015;16(7):795-803.
18. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):895-903.
19. Clegg A. Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax*. 1 janv 2002;57(1):20-8.
20. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 1 mars 2000;27(3):145-57.
21. Ranson M. Randomized Trial of Paclitaxel Plus Supportive Care Versus Supportive Care for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 5 juill 2000;92(13):1074-80.

22. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer*. août 2000;83(4):447-53.
23. Kooten MV, Traine G, Cinat G, Cazap E, Comba AZ, Vicente H, et al. Single-agent gemcitabine in pretreated patients with non-small-cell lung cancer: results of an Argentinean multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. nov 1999;81(5):846-9.
24. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, Tsai CM, Lin WC, Yang KY, et al. Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *JCO*. mai 1997;15(5):2097-102.
25. Résumé des caractéristiques du produit - DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69659914&typedoc=R>
26. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn M-J, Park K, Sun J-M. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. janv 2018;13(1):106-11.
27. Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, Kaiser LR, Albelda SM. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2005;11(18):6713-21.
28. Li J-Y, Duan X-F, Wang L-P, Xu Y-J, Huang L, Zhang T-F, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res*. 2014;2014:286170.
29. Zhang L, Dermawan K, Jin M, Liu R, Zheng H, Xu L, et al. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol*. nov 2008;129(2):219-29.
30. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51-72.
31. Rahir G, Wathelet N, Hanoteau A, Henin C, Oldenhove G, Galuppo A, et al. Cyclophosphamide treatment induces rejection of established P815 mastocytoma by enhancing CD4 priming and intratumoral infiltration of P1E/H-2K(d) -specific CD8+ T cells. *Int J Cancer*. 15 juin 2014;134(12):2841-52.

32. Hong M, Puaux A-L, Huang C, Loumagne L, Tow C, Mackay C, et al. Chemotherapy induces intratumoral expression of chemokines in cutaneous melanoma, favoring T-cell infiltration and tumor control. *Cancer Res.* 15 nov 2011;71(22):6997-7009.
33. Suzuki E, Sun J, Kapoor V, Jassar AS, Albelda SM. Gemcitabine has significant immunomodulatory activity in murine tumor models independent of its cytotoxic effects. *Cancer Biol Ther.* juin 2007;6(6):880-5.
34. Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, Ghiringhelli F, Roux S, Chaput N, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med.* 19 déc 2005;202(12):1691-701.
35. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* août 2007;2(8):706-14.
36. Ghiringhelli F. Nouvelles stratégies innovantes en immunothérapie. *Bulletin du Cancer.* déc 2018;105:S101-12.

TITRE DE LA THESE : : CBNPC métastatique échappant à l'immunothérapie : Faut-il privilégier la gemcitabine aux taxanes ?

AUTEUR : NICOLAS ASWAD

RESUME :

Introduction

L'association récente de chimiothérapie et immunothérapie en première ligne métastatique du CBNPC hors addiction oncogénique impose de définir une stratégie de seconde ligne en cas d'échappement. Aucun essai prospectif n'a jamais comparé les différentes drogues après échappement à l'immunothérapie. Cette étude avait pour but de comparer la survie sans progression des différentes drogues administrées après l'immunothérapie dans le CBNPC métastatique.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant des patients atteints de CBNPC au stade métastatique ayant échappé à l'immunothérapie et qui ont par la suite bénéficié d'une ligne de chimiothérapie jusqu'à réévaluation ou décès.

Résultats

Au total 83 patients ont pu bénéficier d'une ligne post immunothérapie. Parmi eux, 7 patients ont reçu du docetaxel, 35 de la gemcitabine et 22 du paclitaxel. Concernant ces mono-chimiothérapies la SSP du docetaxel, gemcitabine et paclitaxel était respectivement de 4.24 mois [2.76-NA] ; 3.91 mois [2.33-5.12] et 2.55 mois [1.68-2.99].

Conclusion

Avec des résultats intermédiaires la gemcitabine semble être la molécule la plus adaptée en termes de rapport efficacité/tolérance. Bien qu'ayant des résultats intéressants, le bras docetaxel manque d'effectif et sa toxicité est supérieure celle de la gemcitabine.

MOTS-CLES : CBNPC, IMMUNOTHERAPIE, GEMCITABINE, TAXANES, STRATEGIE