

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**Place actuelle de l'immunothérapie dans
l'arsenal thérapeutique du cancer bronchique
non à petites cellules (CBNPC) sans addictions
oncogéniques**

Auteur : Saan Kemegni Ariane

Promoteur(s) : Coulie Pierre

Année académique : 2019 – 2020

Master en Sciences Pharmaceutiques, à finalité spécialisée

Remerciements

Nombreux sont ceux et celles qui, inlassablement, m'ont encouragée et aidée à réaliser ce mémoire.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon promoteur le Pr COULIE Pierre, pour ses conseils avisés et pour m'avoir consacré son temps si précieux tout au long de la réalisation de ce mémoire.

J'adresse également mes remerciements à Madame LAMBERTS Virginie, pour m'avoir fourni les éléments nécessaires qui ont permis de guider mes réflexions durant mes recherches.

Je tiens à remercier Mademoiselle Montay Éléonore, Madame Darnoncour Nathalie, Monsieur et Madame Kemegni et Monsieur Ngainang Cabrel pour leur soutien et leur encouragement durant mes études.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous mes amis et à tous mes professeurs qui ont participé à ma formation académique.

À toutes ces personnes, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude. Vous avez été chacun, à votre façon, une source de motivation énorme pour nous.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Liste des abréviations

ADCC	Antibody Dependent Cell Cytotoxicity
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune Checkpoint Inhibitors
OS	Overall Survival (survie globale)
PD-1 / PDL-1	Programmed Death 1 / Programmed Death Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (survie sans progression)
TRAIL	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

Table des matières

INTRODUCTION	9
OBJECTIFS.....	11
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE	12
I. RAPPEL.....	13
II. CANCER DU POUMON	15
A. ÉPIDÉMIOLOGIE	17
B. CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES (CBNPC).....	19
C. STADIFICATION	19
D. TRAITEMENT DU CBNPC.....	20
1. <i>Chirurgie</i>	21
2. <i>Radiothérapie</i>	22
3. <i>Chimiothérapie</i>	23
4. <i>Thérapie ciblée</i>	24
III. L'IMMUNOTHÉRAPIE	27
A. DÉFINITION DU CONCEPT D'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER	27
B. SYSTÈME IMMUNITAIRE	28
1. <i>Immunité antitumorale</i>	29
2. <i>Rôle de la Voie de signalisation PD-1/PD-L1 et CTLA-4</i>	34
C. ANTI-PD-1/ ANTI-PD-L1.....	36
D. ANTI-CTLA-4	37
IV. BIOMARQUEURS	37
A. DÉFINITION.....	37
B. BIOMARQUEURS EN IMMUNOTHÉRAPIE : FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE AUX TRAITEMENTS.....	37
V. PLACE DES ICI DANS CBNPC	39
A. PEMBROLIZUMAB.....	39
B. NIVOLUMAB	41
C. ATEZOLIZUMAB	42

D. DURVALUMAB	43
VI. TOXICITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE ET GESTION	44
VII. RÉSISTANCE AUX INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE	48
VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS CBNPC	51
BIBLIOGRAPHIE	53
TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX.....	57
ANNEXES	58

Introduction

Le cancer est actuellement l'une des maladies les plus répandues à travers le monde. C'est une prolifération anarchique de cellules de l'organisme suite à une série de défauts intracellulaires aboutissant à une perturbation de la communication cellulaire et une absence de mort.[1] On aura un développement anormal d'amas cellulaires appelés « tumeurs » qui échappent aux règles de fonctionnement du corps. Elles peuvent être bénignes ou malignes (cancer).

La 1^{re} cause mondiale de décès par néoplasie est due au cancer pulmonaire primitif. Au cours de l'année 2011 en Belgique, le Registre du Cancer a enregistré près de 8.000 nouveaux cas de cancer du poumon, dont 1/3 chez des femmes et 2/3 chez des hommes[2]. Cette pathologie entraîne une espérance de vie à 5 ans inférieure à 10 %. C'est pourquoi, le cancer pulmonaire primitif demeure un problème majeur de santé publique.

Les dernières décennies ont montré une progression et une diversification majeure des traitements, tant médicaux que chirurgicaux. Cependant, le schéma thérapeutique varie en fonction du type histologique de la tumeur, de son extension loco-régionale mais aussi des antécédents, de l'état général et de l'opérabilité du patient. Cela a entraîné le développement d'une prise en charge thérapeutique individualisée comprenant : chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie. Mais malheureusement, le nombre d'échecs de ces traitements reste toujours élevé. Dans ce contexte, plusieurs équipes ont développé de nouvelles approches pour le traitement des cancers.

Ce n'est que tout récemment en 2018, que le prix Nobel de médecine a été attribué à un Américain, James Allison, et à un Japonais, Tasuku Honjo, « pour leur découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative ». Se servir du système immunitaire comme voie thérapeutique est un concept qui existait depuis le XX^e siècle. À cette époque, le chirurgien William Coley et d'autres médecins ont réalisé des expérimentations et ont décrit des rémissions de sarcomes lors d'érysipèles¹ chez plusieurs patients. Les recherches se sont intensifiées pour mieux comprendre le rejet des sarcomes en présence de produits

¹ L'érysipèle est une infection bactérienne streptococcique de la peau se traduisant par la présence de plaques sur tout le corps causant de la fièvre, mais reste bénigne.

bactériens.[3] En effet, Les bactéries expriment des agents immunostimulants (LPS lipoprotéine de surface, par exemple) non spécifiques qui déclenchent une réponse immunitaire. Le Bacille de Calmette de Guérin BCG est un bon exemple car il entraîne une réponse inflammatoire (sécrétion de cytokines pro-inflammatoires TNF alpha, interférons gamma), activant tout d'abord les cellules de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, cellules NK) puis les cellules de l'immunité acquise (lymphocytes B, lymphocytes T CD4+ et CD8+). Les cellules tumorales vont, par conséquent, être détruites. Les observations ont permis à Coley d'utiliser des dérivés bactériens de streptocoque nommés « toxines de Coley » pour traiter certains patients atteints de sarcome.[4]

Avec les progrès de la science ainsi qu'une meilleure compréhension des interactions cellulaires et des mécanismes d'échappement des cellules tumorales au système immunitaire, le concept d'immunosurveillance s'est imposé.[5] L'immunosurveillance est un processus d'élimination de cellules cancéreuses par le système immunitaire impliquant les cellules de l'immunité innée et l'immunité adaptative tout en n'ayant aucun effet néfaste sur les cellules saines. Les cellules tumorales peuvent exprimer des ligands tels que Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) ou récepteurs tels que CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) qui inactivent les cellules de l'immunité. Ce processus est appelé « immune checkpoint » ou point de contrôle immunitaire.[5] Les mécanismes d'échappement de l'immunité des cellules cancéreuses impliquent, entre autres, la surexpression de ces molécules.

Favoriser l'activité antitumorale du système immunitaire est ainsi devenu un nouvel axe de développement thérapeutique. Deux grandes approches de l'immunothérapie se sont développées de manière successive, une dite « passive » consistant à apporter de nouveaux effecteurs immunologiques dirigés contre la tumeur ; et des techniques d'immunothérapie active, qui visent à stimuler directement le système immunitaire existant.[6]

L'immunothérapie étant un terrain vaste et encore en développement, pour ce mémoire, nous allons nous intéresser à l'approche active et, plus particulièrement, aux molécules ciblant les points de contrôle du système immunitaire (ICI *immune checkpoint inhibitors*). Les ICI n'induisent pas une réponse immune spécifique antitumorale, mais s'opposent à l'immunosuppression induite par la tumeur et son microenvironnement, en bloquant des récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire.

En 2011, le premier inhibiteur du point de contrôle l'ipilimumab a obtenu son AMM pour le traitement du mélanome métastatique. Après ce succès, ont suivi d'autres inhibiteurs des rétrocontrôles immunitaires ciblant d'autres récepteurs tels que le PD-1 et son ligand le PD-L1.[7, 8] Ces inhibiteurs des immune checkpoints ont révolutionné l'efficacité et la place de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique du cancer dû à leurs réponses durables et sans précédent.

Objectifs

L'objet de ce mémoire sera d'évaluer la place des inhibiteurs de points de contrôle dans la prise en charge du cancer du poumon et son impact sur la survie des patients.

Tout d'abord, nous allons faire une mise en contexte sur le cancer du poumon et allons rappeler brièvement les indications et les mécanismes d'action des différentes modalités thérapeutiques.

Puis, nous nous concentrerons plus spécifiquement sur l'immunothérapie ; les inhibiteurs des points de contrôle. Nous développerons son mécanisme d'action, son mode d'administration, ses effets secondaires potentiels, ses preuves d'efficacité, les résistances possibles ainsi que des stratégies d'amélioration. Dans ce mémoire, nous essaierons d'apporter des réponses aux questions suivantes :

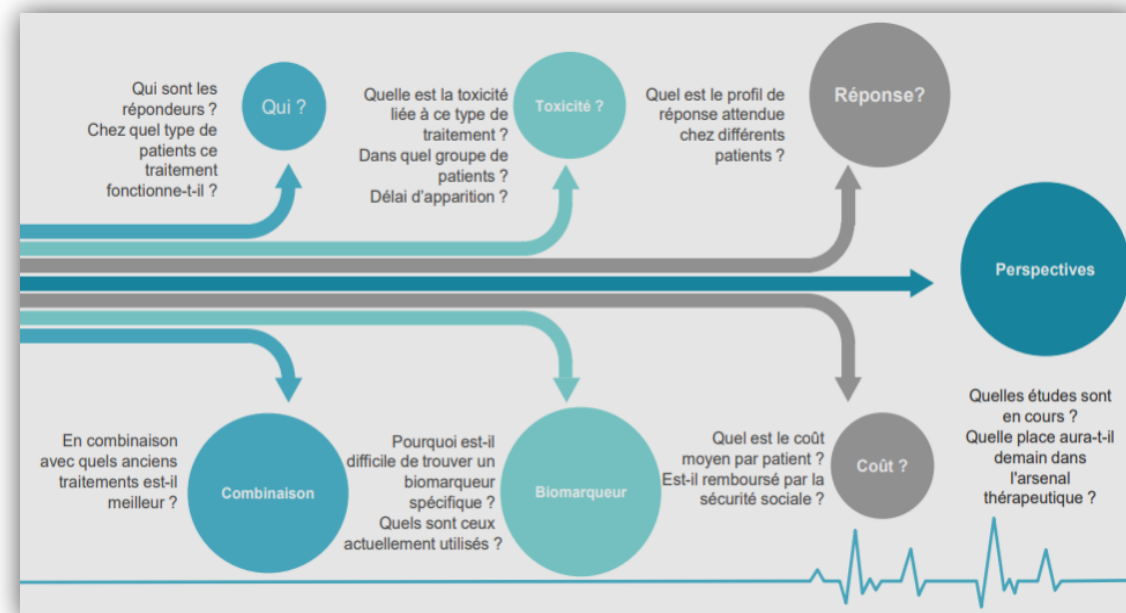


Figure 1 : pipeline exploré durant ce travail (Source : Ariane Saan Kemegni)

Méthodologie de recherche

Le cancer du poumon a ôté la vie à un membre proche de ma famille. À l'époque, je ne comprenais pas grand-chose à la maladie. Cette ignorance a guidé mon choix scolaire, y compris la sélection de l'option en master 1 « organotoxicité et cancer ». De cela, découle l'envie de faire mon mémoire sur le cancer du poumon. Pour m'y prendre, j'ai commencé par la recherche d'informations de manière plus globale en me dirigeant vers le plus spécifique.

En effet, une première recherche d'articles a été réalisée sur « *Pubmed* » en introduisant séparément deux mots clés dans le « *MESH* » (Medical Subject Headings) : « lung cancer », « immunotherapy ». Un grand nombre d'articles m'a été proposé. J'ai sélectionné un filtre (« *review* ») pour avoir une vue globale sur chacun des deux sujets. Ensuite, les deux mots clés ont été mis ensemble avec la sélection du filtre « méta-analyse ». Ce qui a généré une quarantaine d'articles, parmi lesquels j'ai sélectionné ceux portant sur le cancer pulmonaire non à petites cellules (le type développé dans ce mémoire). Les informations de ces premières recherches m'ont permis de mettre en place un plan.

En outre, j'ai consulté le site du Centre fédéral d'expertise (KCE) qui publie également des « *reviews* » sur le cancer du poumon. Le KCE est un centre indépendant qui publie des avis sur des sujets médicaux. Il est constitué de différents professionnels de la santé et financé par les autorités fédérales. Donc, il n'y a aucun conflit d'intérêt.

Quant aux recommandations du traitement du cancer du poumon non à petites cellules, elles ont été trouvées sur le site de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*). C'est une organisation sans but lucratif qui est constituée d'experts. Dès lors, il n'y a pas de conflits d'intérêt et il s'agit d'une source fiable.

Par la suite, j'ai consulté le site du « *National Institute for health and Care Excellence* » (*NICE*) et « *Turning Research Into Practice (TRIP) database* » car ils publient des directives et des EBM (Evidence based medicine) concernant le traitement de certaines pathologies, notamment le cancer du poumon. Toutefois, il s'agit de guidances publiées uniquement pour l'Angleterre. Donc, il faut vérifier que les informations soient applicables pour la Belgique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) constitue également une des sources utilisées. Elle est également constituée d'experts et de spécialistes. Elle a pour but d'améliorer la qualité des soins de santé et émet des recommandations de bonne pratique.

Ensuite, mon promoteur, Monsieur Coulie Pierre, m'a fourni de nombreux articles et informations utiles. J'ai également reçu des articles du Dr Lamberts, onco-pneumologue au Grand Hôpital de Charleroi, site Notre-Dame.

I. Rappel

Le poumon est un organe vital qui fait partie de l'appareil respiratoire dont le but essentiel est de fournir l'oxygène aux globules rouges. Ce processus d'échange gazeux s'appelle la respiration. Afin que celle-ci puisse être assurée, l'appareil respiratoire est formé de deux constituants principaux[9] :

- ◆ Un système de conduction permettant le transfert et le conditionnement de l'air inspiré jusqu'au milieu d'échange ;
- ◆ Le milieu d'échange qui est le tissu pulmonaire.

L'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx (**figure 2**) :

- Les voies aériennes supérieures – qui sont une série de cavités communicantes – se constituent du nez, des sinus, du rhinopharynx. Ces voies formées de structures tubulaires flexibles, filtrent, humidifient et régulent la température de l'air inspiré.

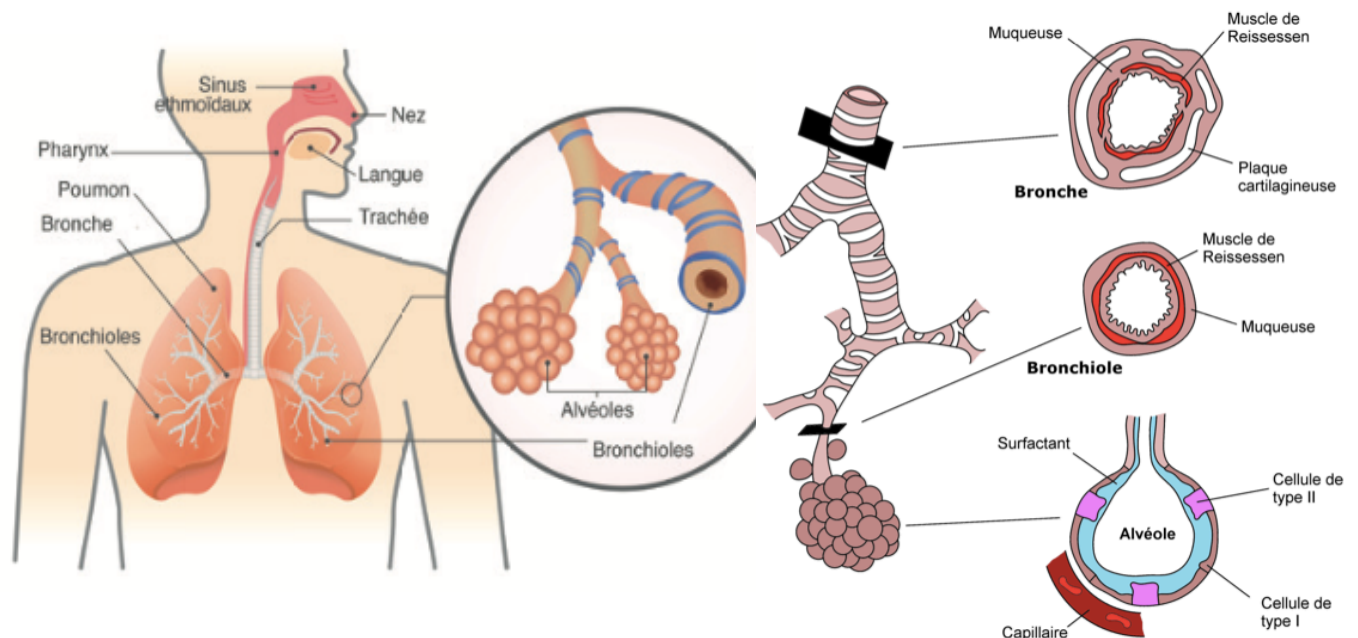


Figure 2 : anatomie de l'appareil respiratoire [10]

- Les voies aériennes inférieures commencent par le larynx et continuent par la trachée dans le thorax, pour se diviser en deux bronches primaires ou principales. Ces dernières se divisent en branchements (une vingtaine) pour se terminer dans les alvéoles.

Le poumon est constitué de deux formations logées dans la cage thoracique séparées par le médiastin et protégées par les côtes. Elles reposent sur une vaste nappe musculaire, le diaphragme, qui sépare le thorax de la cavité abdominale. Le poumon droit comprend trois lobes, le gauche deux. Les poumons sont entourés de deux feuillets appelés « plèvres » qui permettent leur glissement lors des mouvements respiratoires.[11]

Les voies aériennes sont constituées de trois tuniques concentriques, une muqueuse, une tunique moyenne ou armature et une adventice. La muqueuse est la structure la plus impliquée dans les phénomènes cancéreux. Celle-ci est constituée d'un épithélium et un chorion. Il y a une variation de la composition de l'épithélium de la muqueuse pulmonaire tout au long des voies de conduction. Son épaisseur diminue, ce qui explique que l'on passe d'un épithélium prismatique pseudo-stratifié avec des microvillosités apicales (cellule en brosse) haut, à un épithélium prismatique simple, puis cubique simple, prépondérant au niveau des bronchioles respiratoires. Puis, on observe une disparition progressive des cellules caliciformes dans la zone de transition (en relation avec la transition de fonction des structures épithéliales). Dans la partie la plus distale, les cellules ciliées sont remplacées progressivement par les cellules de Clara (secrètent des composants protéiques du surfactant alvéolaire, les apoprotéines et possèdent des potentialités de cellules souches, les cellules basales étant absentes à ce niveau-là).[10]

Quant au chorion dans lequel on retrouve notamment des cellules pro-inflammatoires, on y observe notamment une abondance de mastocytes aux granulations riches en histamine et héparine. Il a une structure qui évolue dans la partie distale de l'arbre bronchique : on observe une disparition des glandes sécrétrices du mucus. La matrice extracellulaire du conjonctif se charge en fibres élastiques, se rapprochant de la structure du parenchyme pulmonaire. L'épithélium alvéolaire est formé de deux principaux types de couches cellulaires continues : les pneumocytes de type I (ou les cellules pulmonaires membraneuses ou les cellules de Clara), couvrant 95 % de la surface alvéolaire et la synthèse des surfactants assurée par les pneumocytes de type II. Ce dernier est un tensioactif qui peut empêcher l'adhérence alvéolaire

en réduisant la tension superficielle. Les pneumocytes de type II ont un noyau volumineux nucléole et un cytoplasme éosinophile abondant, avec des vacuoles claires.[11]

II. Cancer du poumon

Le cancer du poumon naît généralement dans les cellules qui tapissent les bronches, les bronchioles ou les alvéoles.

Il existe principalement deux types de cancer primaire du poumon :

- ◆ Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) : ce type prend son nom des cellules de petite taille qui le composent ;
- ◆ Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : il s'agit du type de cancer du poumon le plus fréquent, qui représente 85 à 90 % de l'ensemble des cancers du poumon.[12] Seuls les CBNPC seront abordés dans ce travail car ils représentent la classe la plus fréquente des cancers pulmonaires.

Le cancer provient de divisions cellulaires incontrôlées de cellules d'un tissu ou organe. En effet, ces cellules qui, au départ, étaient normales subissent des altérations génétiques (mutations) leur permettant de se développer de manière anarchique du fait de l'absence de systèmes de régulation de la division mis en place par l'organisme.[10] Ils forment ainsi un amas de cellules qui peuvent rester sur place. Là, on parle de tumeurs bénignes. Par l'opposition, elles peuvent se multiplier rapidement et migrer via le réseau lymphatique ou sanguin vers d'autres organes pour former des tumeurs secondaires nommées métastases. Il s'agit alors de tumeurs malignes.[10]

Le développement des carcinomes bronchiques repose, comme pour la plupart des cancers, sur l'accumulation de différentes altérations dans le génome des cellules.

Hanahan et Weinberg [13] ont su les regrouper en dix caractéristiques :

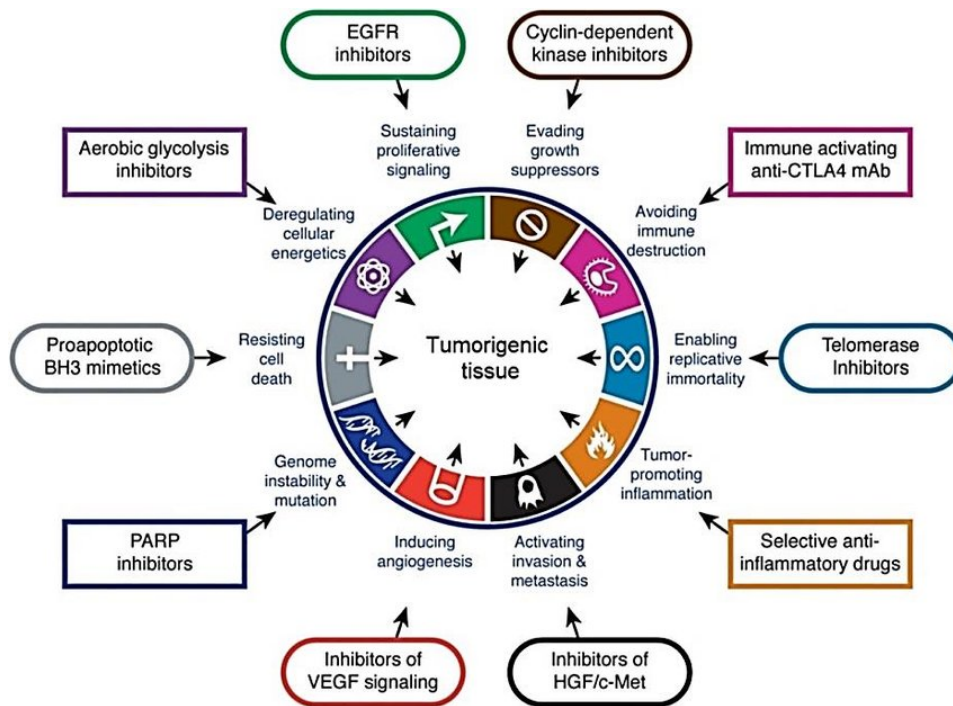


Figure 3 : caractéristiques des cellules cancéreuses et cibles thérapeutiques.[13]

1. Le maintien de la prolifération cellulaire : les cellules se reproduisent de façon anarchique et sont insensibles aux signaux d'arrêt de croissance provenant des mutations inactivatrices de TP53. La protéine TP53 est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire.
2. L'échappement des signaux des suppresseurs de croissance
3. La résistance à la mort cellulaire
4. Le processus d'apoptose ou de « suicide » cellulaire, qui se déclenche normalement lorsqu'une cellule est dérégulée, ne fonctionne plus
5. L'induction d'angiogenèse : l'angiogenèse tumorale est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ces vaisseaux sont indispensables à la croissance des tumeurs, car ils leur apportent des nutriments et de l'oxygène (sinon, les tumeurs ne peuvent croître au-delà de 1 mm)
6. L'activation de l'invasion et de la formation de métastases
7. La reprogrammation du métabolisme énergétique
8. L'échappement au système immunitaire
9. L'instabilité génique
10. L'environnement inflammatoire promu par le cancer.[13]

Nous n'entrerons pas dans le détail de tous ces mécanismes de cancérisation. Par ailleurs, seul le point 8 nous intéressera et sera abordé plus tard car il est indispensable pour la bonne compréhension de l'immunothérapie, notamment les inhibiteurs de points de contrôle.

A. Épidémiologie

L'incidence du cancer du poumon sur la mortalité est plus élevée dans les pays industrialisés, contrairement aux pays en voie de développement. Ceci peut être expliqué par le manque d'un système centralisé dans la collecte de données avec plusieurs cas qui ne sont pas rapportés ou alors dus à la forte industrialisation.

En 2016, la Belgique a enregistré 66.604 nouveaux cas de cancer (cancers de la peau non-mélanomes exclus).[14] Le cancer du poumon est deuxième par ordre de fréquence après le cancer de la prostate chez l'homme et troisième après le cancer du sein et colorectal chez la femme. Il représente environ 12 % de l'ensemble des cancers et regroupe 5.439 nouveaux cas annuels pour l'homme et 2.735 nouveaux cas annuels pour la femme. Ces valeurs sont réparties de manière différente entre les régions belges comme illustré dans le **tableau 1**. [14]

Le taux d'incidence (standardisé monde WSR) en 2016 est de 48,5 pour 100 000 hommes et 24,4 pour 100 000 femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,6 ans chez l'homme et 66,8 ans chez la femme.[14]

Tableau 1 : cancer du poumon : l'âge moyen lors du diagnostic, nombre de nouveaux cas diagnostiqués (N), taux d'incidence (standardisé monde) (WSR) en fonction du sexe et de la région, 2016

Hommes	Âge (années)	N	WSR
Belgique	69,6	5.439	48,5
Région Bruxelles-Capitale	68,1	399	48,3
Flandre	70,7	3.201	44,8
Wallonie	68,0	1.839	55,5
Femmes	Age (années)	N	WSR
Belgique	66,8	2.735	24,4
Région Bruxelles-Capitale	68,1	221	22,7
Flandre	67,4	1.499	22,0
Wallonie	65,6	1.015	29,2

Par ailleurs, il est au 1^{er} rang de la mortalité avec 6.306 décès annuels enregistrés en 2012, parmi lesquels 73 % d'hommes et 27 % de femmes. Il représente 23 % des décès annuels par cancer. Fait marquant : la Belgique est le 3^e pays où le cancer du poumon a été le plus mortel dans l'Union européenne après la Hongrie (27 %) et les Pays-Bas (24 %).[15]

Cependant, après avoir cumulé, lors de la période 2002-2017, ce taux de mortalité standardisé, nous observons que le taux d'incidence est en diminution régulière chez les hommes.[14, 16] En revanche, chez la femme, ce taux de mortalité a augmenté de manière importante sur les dix dernières années.[15] Ces données varient aussi en fonction de la région. (**Figure 4**)

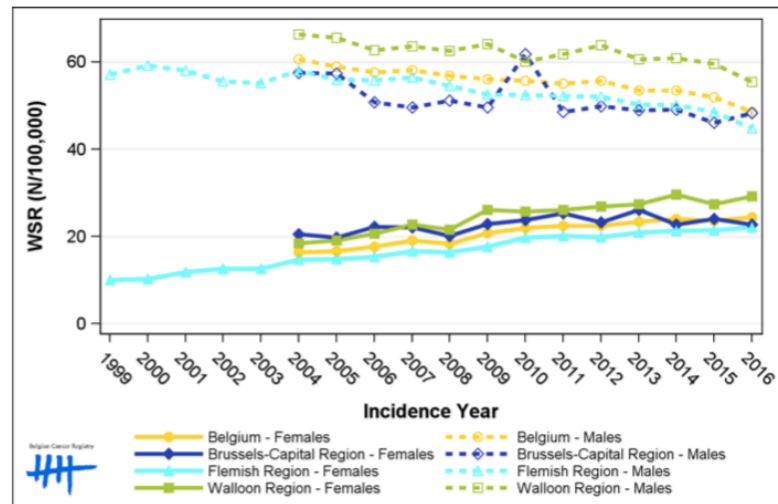


Figure 4 : taux d'incidence standardisé ajusté sur l'âge (WSR) par année d'incidence, sexe et région[14]

Ces évolutions contrastées de l'incidence du cancer du poumon entre les hommes et les femmes reflètent, pour une grande part, la forte augmentation du tabagisme féminin depuis plusieurs dizaines d'années et le déclin important du tabagisme chez l'homme qui a fait baisser l'incidence du cancer masculin du poumon en Belgique[15].

En outre, la survie relative globale à 5 ans sur la période de 2012-2016 est de 18,1 % chez l'homme et de 26,8 % chez la femme.[15]

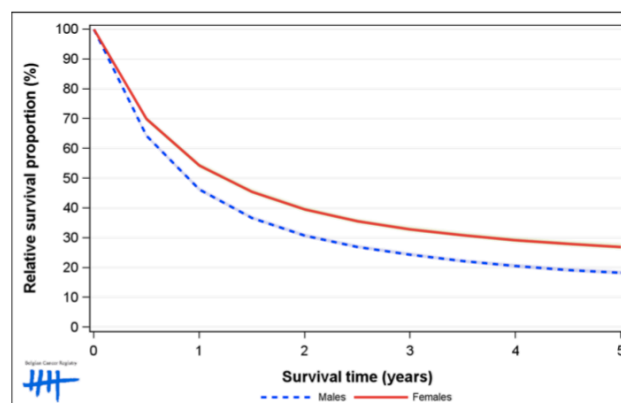


Figure 5 : survie relative classée par sexe, Belgique 2012-2016[14]

Le pronostic défavorable observé dans le cancer du poumon est la conséquence d'un diagnostic souvent tardif à cause de l'absence d'outils de détection précoce et d'un échec des thérapies cytotoxiques conventionnelles.

C'est donc un problème sociétal qui débouche sur de nombreuses recherches afin d'améliorer la survie pour ces patients sous traitement parfois inefficace. La lutte contre le cancer se fait souvent par petits pas, sur une multitude de fronts. Agir sur la précision du diagnostic ainsi que sur la qualité des traitements permet d'améliorer la survie des patients.

B. Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

L'OMS a catégorisé le CBNPC en trois grands types : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules. Il existe aussi plusieurs variantes et des sous-types. Le CBNPC se développe plus fréquemment sur les bronches proximales. Dans de nombreuses études épidémiologiques, le rôle prépondérant du tabagisme dans l'étiologie du cancer du poumon a été pleinement établi. Le tabagisme est associé à tous les types de cancer du poumon.

Tableau 2 : Types de CBNPC

Types CBNPC	Carcinomes épidermoïdes	Adénocarcinomes	Carcinomes à grandes cellules
Fréquence	25 % à 30 %	40 %	5 % à 10 %
Localisation	Cellules localisées dans l'épithélium des voies aériennes.	Cellules alvéolaires localisées dans l'épithélium des voies aériennes fines.	Grosses cellules avec un cytoplasme abondant et un gros noyau.

C. Stadification

Il est important de classer les tumeurs afin d'optimiser la prise en charge. C'est d'ailleurs pour cette raison que cliniciens et pathologistes ont adopté la nouvelle stadification proposée par l'IASC (Inter-Agency Standing Committee) et présente également dans la 7^e édition de la classification TNM UICC (Union Internationale contre le Cancer) datant de 2009. Les critères

pour le T, le N et le M se sont basés uniquement sur des facteurs pronostiques. Cette stadification est donc responsable des différentes conduites thérapeutiques à tenir.[11]²

D. Traitement du CBNPC

Le traitement du CBNPC est dépendant du stade de la tumeur, de son extension loco-régionale mais également des antécédents, de l'état général et de l'opérabilité du patient. Il faut souligner que, malgré des recherches approfondies et un grand nombre d'études cliniques, les réelles avancées dans le traitement du cancer du poumon sont encore limitées. Actuellement, il existe trois types de traitements en première intention ; chirurgie, radiothérapie et traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapie).

Selon les cas, ils ont pour objectif(s) de :

- ◆ supprimer la tumeur ou les métastases ;
- ◆ réduire le risque de récurrence ;
- ◆ ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ;
- ◆ prévenir et traiter les symptômes et les complications engendrés par la maladie pour assurer la meilleure qualité de vie possible.[17]

Tableau 3 : Types de traitements en fonction de l'état de la tumeur

Types	Description	Principales possibilités de traitement
CBNPC résécables et opérables	Correspondant aux stades I et II (certains stades IIIA chez des patients opérables), et représentent 20 % des cancers.	Chirurgie associée à un curage ganglionnaire Radiothérapie Chimiothérapie
CBPNC non résécables ou patients inopérables	Correspondant aux stades IIIA et IIIB et représentent 35 % des cancers.	Radiothérapie/chimiothérapie Thérapie ciblée Immunothérapie
CBNPC métastatiques	Correspondent aux stades IV et représentent 45 % des cancers.	Chimiothérapie conventionnelle (+ anti-angiogénique) Thérapie ciblée Immunothérapie

² Pour le détail, voir Annexe 1 : 7^e édition de la classification TNM UICC.

1. Chirurgie

C'est une technique qui implique une opération interne du poumon afin d'enlever la tumeur dans son intégralité. Cette manœuvre est associée à un curage ganglionnaire³ et peut être réalisée via différents types d'intervention, à savoir : une lobectomie, une pneumonectomie ou une segmentectomie.[17] C'est le traitement de référence dans les CBNPC de stade localisés I et II chez les patients dits « opérables », plus précisément les patients ayant un état général pouvant supporter l'opération. Selon [12], la survie à 5 ans est de 77 à 92 % pour le stade clinique IA, de 68 % pour le stade IB, de 60 % pour le stade IIA et de 53 % pour le stade IIB.[18] Une méta-analyse [19] a su mettre en évidence une augmentation de cette survie de 5,4 à 6,9 % pour les stades IB au IIIA quand on combinait la chirurgie à une chimiothérapie préopératoire.

En dépit de ce qui précède, la chirurgie est parfois proposée dans des stades localement avancés (stade III)[18] mais cela dépendra de la possibilité de réséquer la tumeur totalement ou pas. Si pas, alors très souvent on combine à cela une radiothérapie et une chimiothérapie. Les stades métastatiques (IV), quant à eux, ne relèvent pas de la chirurgie, sauf cas très spécifiques.

◆ Limites

Bien que la chirurgie reste l'un des traitements majeurs dans le CBNPC, elle est extrêmement limitée dû au fait que la découverte tardive des tumeurs rend le traitement chirurgical parfois complexe, voire impossible. Nous n'allons pas ignorer les effets indésirables (EI) qu'induit cette technique. Des EI à courts termes sont observés tels qu'une forte fatigue, des cicatrices douloureuses pouvant s'infecter et une paralysie récurrentielle. À long terme ou dit « tardif », des EI surviennent souvent bien après l'opération et peuvent perdurer dans le temps. On parle ici d'une douleur persistante au niveau de la cicatrice associée à une insensibilité de cette zone. En plus, on a des EI graves qui vont souvent nécessiter une ré-hospitalisation du

³ Le curage ganglionnaire, également appelé « lymphadénectomie », est un examen consistant à retirer par voie chirurgicale certains ganglions lymphatiques et vaisseaux lymphatiques qui drainent un tissu ou un organe atteint d'un cancer. (source : https://www.chuliege.be/jcms/c2_17204648/fr/institut-de-cancerologie-arsene-burny/le-curage-ganglionnaire).

patient, à savoir une infection de la zone, une fistule bronchique, une insuffisance respiratoire et un trouble cardiaque. Une revue publiée en 2013 [20, 21] a évoqué le lien entre l'inflammation survenant durant la période chirurgicale et le développement de métastase. Ce phénomène pourrait être expliqué par le relargage des inducteurs angiogéniques (l'EGF facteur de croissance relargué par les cellules favorise la prolifération tumorale), parallèlement à une immunosuppression majeure. En effet, plusieurs aspects de la chirurgie sont responsables de l'immunosuppression : (1) l'endommagement tissulaire : ceci provoque un relargage rapide de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, et un peu moins d'IL-1 β et de tumor necrosis factor [TNF]-alpha), prostaglandines (surtout PGE2), et hormones de stress (catécholamines, corticostéroïdes). Afin de contrebalancer cette hausse, les monocytes et lymphocytes T(T_{H1}) vont diminuer la production de cytokines activatrices (IL-2, IL-12 et interféron [IFN]-gamma) des cellules immunitaires. De plus, il y a une diminution du nombre de cellules effectrices circulantes (NKs, CTLs, et cellules B).[21], (2) transfusion et perte de sang : il semblerait que le choc hypovolémique causerait une immunosuppression et la transfusion interférerait avec les activités des cellules de l'immunité, (3) hypothermie : il a été démontré chez les rats que l'hypothermie diminuait la prolifération lymphocytaire, celle des macrophages phagocytaires et les activités des cellules NK[21]. Cette immunosuppression sera directement liée à une augmentation de métastases, car les cellules de l'immunité jouent un rôle très important dans la lutte contre le cancer. On parle de l'immunité antitumorale qui sera abordée plus tard.

2. Radiothérapie

Tout comme la chirurgie, la radiothérapie est un traitement utilisant les radiations ionisantes pour provoquer des lésions au niveau de l'ADN, en particulier dans les cellules en division et beaucoup plus dans les cellules tumorales qui ont, elles, une capacité réduite à réparer l'ADN. Ceci doit être fait tout en préservant au mieux possible les tissus sains de l'organisme. Ainsi, les mutations engendrées empêcheront la répllication cellulaire qui débouchera sur une mort cellulaire par apoptose ou nécrose. Plusieurs types de radiothérapies existent [17] : la téléradiothérapie ou externe, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique. La plus utilisée pour traiter les CBNPC est la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (3D).

Il s'agit d'une radiothérapie externe qui consiste à irradier la tumeur par rayonnement électromagnétique ionisant indirect (rayons X, rayons gamma) ou par rayonnement de particules (électrons, neutrons, protons, particules alpha, ions carbone) à distance via des

images en 3D de la zone à traiter et des organes avoisinants, obtenues par scanner. La radiothérapie est souvent appliquée seule ou en association avec d'autres types de traitements (chirurgie, chimiothérapie) selon la localisation, le stade de la lésion ainsi que l'état de santé général du patient.

- Limites

Lors de l'irradiation de la tumeur, il est impossible d'éviter complètement le tissu sain qui l'entoure, ce qui est à l'origine des effets secondaires. Ces EI vont varier selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée, la technique utilisée, l'effet cumulé des autres traitements, la sensibilité et l'état de santé général du patient. Le traitement sera, dès lors, soigneusement planifié et administré pour les réduire au maximum. Une surveillance régulière permet de les détecter et de réajuster le traitement si nécessaire. Ceux fréquemment observés sont des dérangements intestinaux, de modifications du goût, de changement d'aspect de la peau, des inflammations, etc. Dans la plupart des cas, ces désagréments sont temporaires et réversibles, cessant dès la fin du traitement.

3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement constitué de produits chimiques cytotoxiques ayant pour but d'empêcher la prolifération cellulaire ou de bloquer le cycle de croissance des cellules tumorales. Elles seront, par la suite, éliminées par les cellules du système immunitaire. La chimiothérapie est surtout indiquée dans les CBNPC inopérables et non résécables (IIIA ou IIIB) mais, parfois, elle est associée à une chirurgie pour les tumeurs opérables.[9] Dans les situations périopératoires, la **chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante** (avant la chirurgie) est administrée. Elle est basée sur des bithérapies à base de sels de platine administrés tous les 21 jours pendant de 3-4 cycles. Quant aux situations métastatiques, jusqu'à l'arrivée de l'immunothérapie, la prise en charge était constituée de bithérapie par agents cytotoxiques dont un sel de platine (cisplatine / gemcitabine ou cisplatine / paclitaxel ou docétaxel) ou éventuellement associée à un anti-angiogénique (bevacizumab).[12] D'autres options sont disponibles et efficaces. Il s'agit de l'association cisplatine / pémétréxed (un antifolate) qui a démontré un avantage en termes de survie (OS médiane, 11,8 vs 10,4 mois ; HR, 0,81 ; IC à 95 %, 0,74-0,94) [9] chez les patients avec des types histologiques non squameux par rapport aux associations citées précédemment, ce qui fait d'elle le traitement de référence dans ce groupe.

- Limites

Même si la chimiothérapie a montré son efficacité contre le CBNPC, elle reste limitée car, d'une part, ce n'est pas une thérapie ciblée et, d'autre part, peut apparaître une chimiorésistance.[22] En effet, elle touche toutes les cellules à renouvellement rapide (p. ex. au niveau de la moelle osseuse ou de la muqueuse digestive) qu'elles soient cancéreuses ou saines.[12] De ce fait, la chimiothérapie entraîne beaucoup d'effets secondaires. Nous pouvons mentionner les vomissements, la neutropénie fébrile, la thrombopénie, l'anémie, l'alopécie,... (CBIP). Par conséquent, les agents chimiothérapeutiques seront sous-dosés pour limiter ces effets non désirés.

4. Thérapie ciblée

Suite au développement scientifique et une meilleure compréhension des mécanismes utilisés par les cellules tumorales, les traitements ciblés ont vu le jour. Ils sont plus efficaces que la chimiothérapie conventionnelle, car ils ciblent les molécules exprimées uniquement par les cellules cancéreuses ou hyperactives dans le cancer et, par conséquent, provoquent moins d'effets secondaires.[23] Ces molécules anormalement exprimées par les cellules doivent être identifiées afin d'obtenir une efficacité des thérapies ciblées. D'où, entre en jeu la prédiction de biomarqueurs. À ce jour, les principaux biomarqueurs identifiés dans le CBNPC sont les ligands ou récepteurs agissant dans la voie des tyrosine kinases qui est une voie essentielle dans la réplication cellulaire.[23] On a aussi d'autres biomarqueurs qui agiront sur les signaux permettant d'échapper à l'apoptose et sur les signaux permettant la vascularisation de la tumeur (inhibiteurs de l'angiogénèse). Le tableau 4 [9] qui suit résume les thérapies ciblées fréquemment utilisées dans le CBNPC.

Tableau 4 : Biomarqueurs principaux utilisés dans les thérapies ciblées

Biomarqueurs	Type	Fréquence	Traitement
EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)	Récepteur tyrosine kinase famille ERBB	Surexprimé dans 62 % des CBNPC dont 40 % asiatique et 10-20 % non-asiatique	Inhibiteurs de tyrosine kinase Gefitinib, Erlotinib, Afatinib Ou Ac monoclonal : cetuximab
ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et translocation ROS1 (proto-oncogène 1)	Récepteur tyrosine kinase famille Récepteur insulinique	Le remaniement est retrouvé chez 3,7 à 7 % des CBNPC	Inhibiteurs des AKL : Crizotinib
KRAS (Kristen Rat Sarcoma)	Membre de la famille des RAS	Mutations retrouvées chez 25 à 35 %	Pas de traitement ciblé approuvé pour la mutation. Cependant, le Soafenib (inhibiteurs de la voie RAS/RAF) et Selumetinib (inhibiteur MEK1/MEK2) sont en étude de phase 2.
HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)	Récepteur tyrosine kinase famille ERBB	Surexprimé dans 7 à 34,9 % des CBNPC	Trastuzumab et Afatinib ciblent le HER2
Mutation du proto-oncogène BRAF	Proto-oncogène encodant pour une sérine/thréonine kinases impliqué dans la voie des RAS.	Mutations retrouvées dans 1-3% des CBNPC	Inhibiteurs de BRAF ; Vemurafenib (dans le mélanome avec mutation BRAF V600). En étude clinique actuellement Trametinib et selumetinib.

Les inhibiteurs de kinase (TKI) sont de petites molécules ou des anticorps monoclonaux qui peuvent bloquer l'activité enzymatique des tyrosine kinases en entrant en compétition avec des substrats tels que l'ATP (adénosine triphosphate) ou des peptides récepteurs, inhibant ainsi la phosphorylation de la tyrosine et la transduction du signal nécessaire à la croissance cellulaire.

À l'heure actuelle, la recherche sur les thérapies ciblées se poursuit et plusieurs études sont en phase 2. Elles impliquent non seulement les biomarqueurs cités plus haut mais aussi d'autres mutations (BRAF, MET) et réarrangements chromosomiques (NTRK, RET).[12]

- Limites

Comme pour les autres traitements, un profil toxique est associé aux différentes catégories de thérapie ciblée. On va trouver en majorité des EI tels que la diarrhée, le rash cutané ou l'acné.[9] Cependant, le problème majeur rencontré avec ces types de traitement est la résistance à acquérir pendant la thérapie. Les mécanismes de résistance sont malheureusement mal compris de nos jours. Par ailleurs, dans le cas des inhibiteurs des EGFR, le mécanisme de résistance identifié peut être catégorisé comme une mutation secondaire dans le gène *EGFR*, ou une activation secondaire et, enfin, comme une transformation histologique. La mutation Thr790Met (substitution d'une thréonine (T) par une méthionine (M) à la position 790 de l'exon 20 affectant la poche de liaison à l'ATP du domaine EGFR kinase) est la plus fréquente des mutations secondaires du gène *EGFR*. Ainsi, une troisième génération d'inhibiteurs irréversibles (osimertinib) ciblant à la fois les deux mutations avec une réponse relative de 61 % a été approuvée par la FDA chez les patients Thr790Met-positifs.[12, 23]

Une autre limite des traitements ciblés est que la plupart des patients impliqués dans les études étaient des patients jeunes non-fumeurs et que le type de cancer étudié était davantage pour les adénocarcinomes.[12] Alors, les patients atteints de CBNPC avancé et n'entrant pas dans les critères d'approbation du médicament par la FDA auront, comme première ligne de traitement, la thérapie standard à base de sels de Platine (seuls ou bithérapies) avec ou sans bevacizumab.

III. L'immunothérapie

A. Définition du concept d'immunothérapie dans le traitement du cancer

L'arrivée de l'immunothérapie a révolutionné l'arsenal thérapeutique du traitement de cancer dû à sa capacité de procurer des réponses durables dans certains types de cancer avancé tels que les CBNPC. Depuis le XX^e siècle, le traitement standard du cancer du poumon de stade localement avancé ou métastatique, sans addiction oncogénique, était un doublet de chimiothérapie et en cas de présence d'une addiction oncogénique (mutations des gènes *EGFR*, *BRAF*, ou réarrangements des gènes *ALK* ou *ROS1*), le traitement de première ligne était un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase ciblant l'anomalie moléculaire correspondante.[4] Ces quinze dernières années, il y a eu un boost pour améliorer la survie chez les patients atteints de cette maladie via des thérapies ciblées ou l'immunothérapie. Certaines immunothérapies sont entrées en clinique et font désormais partie du traitement standard de certaines tumeurs malignes. Plusieurs autres sont également en études avec des essais cliniques en cours. Enfin, un grand nombre de traitements basés sur l'immunothérapie ont maintenant été évalués dans des études précliniques dans le monde entier. L'immunothérapie a pour but d'activer le système immunitaire afin qu'il puisse cibler les cellules tumorales qui – étant des cellules du « soi » – sont très peu antigéniques.

Il existe de nombreuses stratégies d'immunothérapie qui diffèrent sur le plan conceptuel. L'immunothérapie passive est basée sur l'utilisation d'agents immunologiques qui ciblent directement les cellules tumorales. Elle repose soit sur l'administration d'anticorps monoclonaux produits ou manipulés en *ex vivo* dirigés contre les antigènes tumoraux, soit sur le transfert *in vivo* de lymphocytes T dirigés contre les cellules tumorales. En revanche, les stratégies d'immunothérapie active visent à induire une réponse immunitaire antitumorale du patient.[24]

La notion de spécificité vient du fait de la stimulation de l'activité d'un ou plusieurs types de cellules immunitaires en particulier. Tandis que la non-spécificité est la stimulation de l'activité d'une cible intermédiaire qui aura un rôle effecteur du système immunitaire.

Dans la figure ci-dessous, nous avons un résumé des caractéristiques des différentes stratégies :

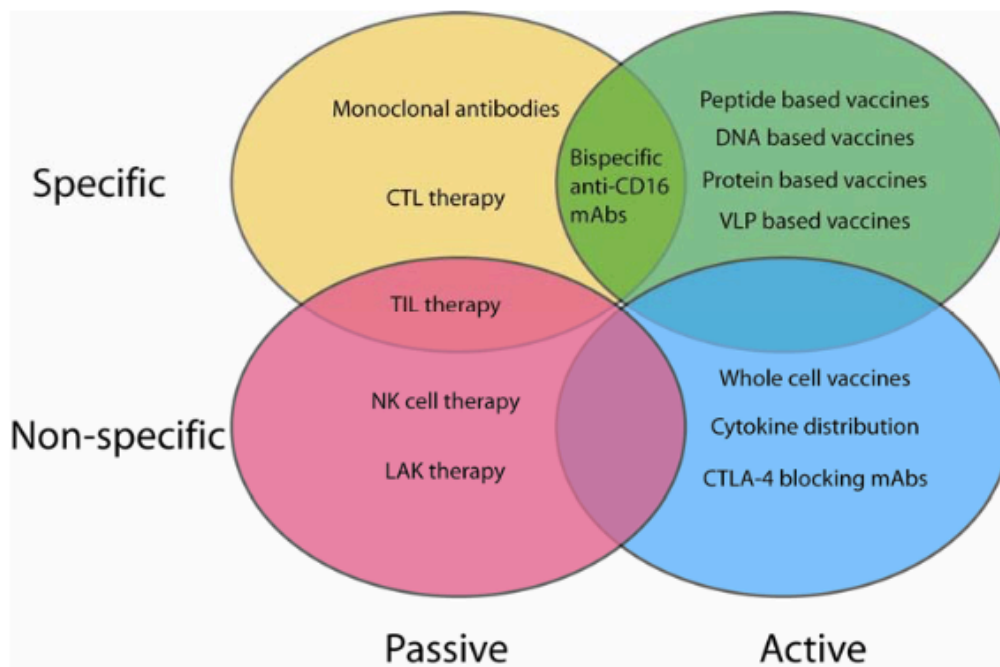


Figure 6 : stratégies d'immunothérapie[24]

B. Système immunitaire

Chaque jour, notre organisme se fait attaquer par des substances étrangères, appelées « antigènes » (bactéries, virus, parasites, etc.). Le système immunitaire a pour rôle de nous protéger contre ces dangers et joue également un rôle de défense contre les cellules cancéreuses. Malheureusement, dans certaines circonstances, nos défenses naturelles peuvent également attaquer nos propres cellules et entraînent des maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète. Par conséquent, un système immunitaire compétent devrait éliminer efficacement toutes les choses du "non-soi", infectieuses, mais, en même temps, conserver toutes les choses "soi" non infectieuses, ce qui est évidemment un processus délicat.

Dans le cadre de ce mémoire, nous n'allons pas détailler tous les différents types de cellules du système immunitaire et à la biologie complexe derrière leurs interactions. Par contre, nous allons nous concentrer sur les rôles clés de la réponse immunitaire contre les tumeurs et certains concepts de base de l'immunité antitumorale, qui sont particulièrement importants pour le travail décrit dans ce mémoire.

1. Immunité antitumorale

Beaucoup d'entre nous avons des cellules tumorales dans l'organisme, mais nous ne développerons pas tous un cancer. Notre système immunitaire empêche cette transformation. Ce phénomène a été observé dans des modèles animaux et a mené à la théorie de la « surveillance immunitaire ». On parle d'immunosurveillance. C'est un processus mis en place pour contrôler, nettoyer et éliminer les cellules tumorales de l'organisme.[25] Il existe des éléments de preuve permettant de valider cette théorie. Premièrement, les personnes présentant des anomalies génétiques du système immunitaire ont une incidence plus élevée de cancer que les personnes dont le système immunitaire est intact. Deuxièmement, les patients sous immunosuppresseur ont une incidence plus élevée de cancer que les personnes ayant une fonction immunitaire normale. Enfin, ces dernières années, l'immunothérapie a été utilisée pour traiter certains cancers humains.[26] Le succès de cette thérapie fournit la preuve directe que nous avons dans notre corps une réponse immunitaire contre le cancer, mais parfois, elle ne fonctionne pas comme prévu. Cependant, une fois que nous lui fournissons de l'aide, elle réussit bien dans la prévention du cancer.

Le système immunitaire se décompose en deux sous-systèmes, un dit « inné » (non spécifique) et l'autre dit « adaptatif » (spécifique), qui doivent être considérés comme deux systèmes collaborants pour élaborer la réponse immunitaire et non comme deux systèmes indépendants. Cependant, ils diffèrent par la spécificité de la reconnaissance et la vitesse de réponse.[25]

La réaction innée est immédiate ; elle est complètement aspécifique quel que soit l'agresseur, ou ce que notre organisme considère comme le non-soi ; la réponse sera la même. La réponse arrive très vite, dans les minutes qui suivent l'incident et elle est sans mémoire. Elle fait intervenir certains globules blancs, les neutrophiles, les macrophages, les cellules Natural Killer (NK) et certaines protéines du complément qui déclenchent une réaction d'alerte débouchant sur une phagocytose des corps étrangers.[26]

Par opposition, il y a la réponse adaptative. Elle est acquise. Il y a une notion de mémoire, de délai dans le développement de cette réponse, car l'organisme procède d'abord à une identification précise de l'intrus. Il y a une notion de spécificité (rencontre d'un lymphocyte (lym) avec un antigène (ag) spécifique).[26] Il existe deux principaux sous-groupes de cellules dans l'immunité adaptative : les cellules T et les cellules B, également appelées « lymphocytes

T » et « lymphocytes B » (car elles ont été identifiées à l'origine dans les ganglions lymphatiques).

Les cellules cancéreuses – malgré le fait qu’elles soient issues du « soi » – sont reconnues comme des cellules du « non-soi », car elles libèrent des signaux de danger tels qu’une altération génomique (cassure de l’ADN) conduisant à l’expression de protéines mutées qui contiennent des nouveaux antigènes (Ag) tumoraux (TAA [Tumor Associated Antigen]). Ces TAA peuvent être ciblés par les cellules effectrices du système immunitaire.[5]

Complexe majeur d’histocompatibilité CMH

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aussi appelé « human leukocyte antigen (HLA) » est composé d’un ensemble de gènes situés sur le chromosome 6 et codant pour les molécules d’histocompatibilité qui sont présentes à la surface de cellules.[25] Leur fonction est de présenter des antigènes peptidiques ou non aux récepteurs des cellules T (TcR) et d’interagir avec les récepteurs des cellules NK (NKR) exprimés sur certains types de cellules immunitaires.[1]

Les molécules HLA sont divisées en deux catégories, I et II, qui diffèrent entre elles par leur structure, leur fonction et leur expression. Chacune des classes ont encore des subdivisions.

Tableau 5 : Sous-catégories du CMH et rôles

Catégories de CMH	Expressions	Rôles
CMH de classe I sous classe Ia (HLA-A, -B et -C), Ib (HLA-E, -F, -G et -H)	Toutes les cellules nucléées de l’organisme.	Présentation des molécules d’Ag (TAA ou corps étranger) aux LT-CD8 qui deviendront des LT cytotoxiques. Ils interagissent aussi directement avec le NKR (NKG2D) exprimé par les cellules NK.

CMH de classe 2 sous classe HLA DR-, DQ- et DP-	Cellules présentatrices d'antigènes (ou CPAG), à savoir les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les cellules épithéliales du thymus.	Présentation des Ag à une série de lymphocytes T, les LT-CD4, qui deviendront des LT helpers (ou LT auxiliaires).
---	--	---

a) Acteurs et effecteurs de l'immunité antitumorale

- **Immunité innée antitumorale**

Comme mentionné plus haut, la réponse immunitaire innée est rapide mais aspécifique. À l'heure actuelle, la reconnaissance des cellules tumorales par « immunité innée » est mal connue, mais une fois activées, elles ont la capacité de tuer les cellules tumorales. Les macrophages et les cellules NK sont les deux principaux types de cellules de l'immunité innées qui peuvent attaquer les cellules tumorales.[27]

L'absence partielle ou totale de molécules du CMH de classe 1 à la surface des cellules cancéreuses lève l'inhibition des cellules NK, NKT qui ont la capacité de les lyser. Cette activité est fortement régulée par les signaux activateurs et inhibiteurs transmis par les récepteurs membranaires des cellules NK.

Comme récepteurs inhibiteurs, nous avons les récepteurs de la famille des KIR (Killer Inhibitory Receptor), des récepteurs ILT (Immunoglobulin Like Transcript) qui se lient spécifiquement aux ligands du CMH de classe I situés à la surface des cellules.[27] L'absence de CMH de classe 1 lèvera cette inhibition. Les récepteurs activateurs ont de nombreux ligands qui peuvent être des protéines de stress, de la transformation tumorale et des dommages à l'ADN (acide désoxyribonucléique). Parmi ces récepteurs, ceux jouant un rôle primordial dans la réponse antitumorale sont les récepteurs NCR (récepteurs de cytotoxicité naturelle) (NKp46, NKp44, NKp30), CLR (NKG2D (Natural-Killer group 2, membre D) et NKp80) et le co-récepteur DNAM-1 (molécule accessoire DNAX 1). En effet, l'interaction de tous ces récepteurs avec leurs ligands respectifs exprimés sur les cellules tumorales permettront l'activation des NK. S'ensuivra une destruction directe et rapide des cellules tumorales via les phénomènes de cytotoxicité (perforines/granzyme) ou en exprimant le ligand Fas (CD95) ou le ligand induisant l'apoptose liée au TNF- α (TRAIL) qui vont se lier aux récepteurs de mort

(CD95, FasR) des cellules tumorales, déclenchant ainsi l'Apoptose. Les NK activés vont exprimer des récepteurs pour les cytokines (IL-2R, IL-15R, IL-12R, IL-18R, IL-21R) qui activeront différentes cascades de signalisation et produiront également des interférons $\text{INF-}\gamma$ et des TNF qui stimulent l'activation des lymphocytes B.[25]

Les NK remplissent leur rôle grâce aux autres cellules de l'immunité innée, à savoir les macrophages, neutrophiles et cellules dendritiques. Ils reconnaissent eux aussi les cellules tumorales. Ils vont induire la production de cytokines cytotoxiques ($\text{INF-}\alpha$, $\text{TNF-}\alpha$) mais aussi celles activant les NK ($\text{INF-}\alpha$, IL-2, IL-12, IL-15 ou IL-18).[6]. À côté de cela, on va avoir les cellules dendritiques (DC) qui, en cas de réponse insuffisante par les NK et macrophages, vont internaliser les TAA des corps apoptotiques issus des cellules tumorales et vont ensuite migrer jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires où ils trouveront les cellules lymphocytaires, ayant donc un rôle primordial dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative.[26]

- **L'immunité adaptative antitumorale**

L'immunité adaptative notamment à médiation cellulaire activée prend en charge les cellules tumorales par des effecteurs aux rôles distincts :

→ Les lymphocytes T auxiliaires CD4^+ (de type Th1) s'activent après avoir reconnu les TAA présentés par le CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigène. Activés, ils vont sécréter des cytokines IL-2, $\text{INF-}\alpha$ et IL-12 ayant un rôle antitumoral majeur par inhibition de l'angiogenèse, par induction de la sénescence des cellules tumorales et en activant les fonctions cytotoxiques des cellules de l'immunité innée ou adaptative.[28]

→ Les lymphocytes T cytotoxiques CTL (T CD8^+) sont capables de reconnaître directement les cellules tumorales via l'interaction de leur TCR et le complexe CMH-I-peptide, ce qui induit leur fonction cytotoxique.[5] Cette interaction est renforcée par la molécule CD8 sur les CTL. La lyse est extrêmement rapide et efficace et provient de la libération de perforine et de granzyme dans les vésicules acides des CTL. La perforine crée des trous dans les membranes des cellules anormales et permet aux granzymes de pénétrer dans les cellules. Ensuite, ces sérine protéases (= granzymes) vont cliver diverses protéines présentes dans le cytoplasme, notamment les caspases, et induire l'apoptose des cellules tumorales. Lorsque les cellules T éliminent les cellules cibles, certains CTL mourront en raison de l'apoptose, tandis que d'autres deviendront des cellules T à mémoire.[28]

→ De plus, les lymphocytes B peuvent sécréter des anticorps reconnaissant les TAA des cellules tumorales. La destruction des cellules tumorales se fera via le mécanisme appelé « cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps » (Antibody Dependent Cell Cytotoxicity [ADCC]). Les anticorps liés aux cellules tumorales activent les cellules effectrices du système immunitaire inné (NK, DC...) qui déclenchera la lyse.

b) Échappement des cellules tumorales au système immunitaire

Fréquemment, il arrive que, malgré cette immunosurveillance, les cellules cancéreuses échappent à l'élimination par le système immunitaire et poursuivent leur développement jusqu'à des stades métastatiques. Elles adoptent plusieurs stratégies d'échappement et créent un microenvironnement tumoral immunosuppresseur, résistant aux effecteurs du système immunitaire et profitant des défaillances du système immunitaire. Elles vont [28, 29] :

- ◆ induire l'absence ou la perte d'expression d'antigènes tumoraux TAA et de molécules du CMH diminuant la reconnaissance par les cellules de l'immunité précédemment citée ;
- ◆ résister à l'apoptose induite par les lymphocytes T CD8⁺ en augmentant l'expression de molécules anti-apoptotiques (bcl-2) ou en altérant des molécules pro-apoptotiques (protéines FasL (Fas Ligand) et TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand)) ;
- ◆ produire des molécules immunosuppressives TGFβ (Transforming Growth Factor β), IL-10, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PGE2 (ProstaGlandine E2) et IDO (Indoleamine 2,3-DiOxygénase). Le TGFβ inhibe la prolifération et l'activation des lymphocytes T. L'IL-10 inhibe la différenciation et la fonctionnalité des DC, la présentation antigénique, la production d'IL-12 et donc l'activation d'une réponse Th1. Le VEGF inhibe la libération de granules cytotoxiques par les cellules NK tandis que la PGE2 augmente la production d'IL-10 par les lymphocytes et les macrophages et diminue la production d'IL-12. L'IDO entraîne une libération de métabolites comme la kynurénine (métabolite de l'acide aminé tryptophane) toxique pour les lymphocytes T ;
- ◆ recruter dans le microenvironnement tumoral des cellules suppressives (lymphocytes T régulateurs, cellules myéloïdes suppressives, macrophages de type M2...). Ces dernières inhibent l'activité des lymphocytes infiltrant les tumeurs. Elles produisent également des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération tumorale. Elles peuvent aussi produire des molécules pro-angiogéniques ;

- ◆ exprimer des molécules (Fas-L, PD-L1...) favorisant l'apoptose des lymphocytes.

2. Rôle de la Voie de signalisation PD-1/PD-L1 et CTLA-4

La compréhension de l'immunité antitumorale et des facteurs qui la réduisent a conduit à la découverte de plusieurs médicaments pouvant jouer un rôle dans la co-stimulation immunitaire et les voies de contrôle inhibitrices. La mort programmée 1 (PD-1) est un bon exemple de molécules de points de contrôle qui interviennent dans l'immunosuppression induite par la tumeur. Dans le microenvironnement tumoral, le PD-1 et son ligand PD-L1 jouent un rôle important dans la survie et la progression tumorale. Ils vont permettre l'échappement des cellules cancéreuses à l'immunité antitumorale.[8]

Dans un contexte physiologique, la voie PD-1/PD-L1 a émergé suite à une nécessité de contrôler le degré d'inflammation dans un site antigénique, ceci afin d'éviter l'endommagement des tissus sains. Il y a une expression accrue des protéines PD-1 à la surface de certaines cellules de l'immunité telles que les monocytes, les lymphocytes T, Lym B, cellules dendritiques, lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL).[30] Cette expression est hétérogène et dynamique entre chaque individu. Nous avons vu précédemment que, lorsque les Lym T reconnaissent les protéines antigéniques présentées par le CMH II de la cellule cible (CPAg), cela induit un relargage de cytokines pro-inflammatoires (IL2, TNF alpha).[8] Ces cytokines vont conduire à l'expression du ligand PD-L1 à la surface des cellules du tissu concerné. Les ligands PD-L1 vont activer la protéine PD-1 sur les cellules T et ceci conduira à une tolérance immunitaire. C'est un phénomène où le système immunitaire perd le contrôle pour déclencher une réponse inflammatoire, même s'il existe un antigène actif.[31]

Cependant, les cellules tumorales vont aussi exprimer le ligand PDL-1 et la liaison de PD-L1 à PD-1 des lymphocytes T crée un dysfonctionnement, une défaillance, une neutralisation des Lym T et une production d'interleukine-10 (IL-10) dans la masse tumorale. Par conséquent, la surexpression de PD-L1 par une tumeur lui permet de se protéger contre la destruction par les Lym T cytotoxiques (CD8 +).[32] Le dysfonctionnement des lymphocytes T CD8 + permet aux cellules tumorales de devenir plus agressives et de sécréter une variété de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α , l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron gamma (IFN- γ).

Une autre interaction existe entre la molécule B7-1(CD80) qui est une protéine exprimée à la surface des Lym T activés et des CPAg, et le PD-L1 des cellules tumorales.[8] Cette interaction conduira à une régulation négative de l'activation des cellules T effectrices.

Un autre sous-type de Lym T, les Lym T régulateurs (Treg, CD4 +), crée un environnement tumoral hautement immunosuppresseur en maintenant l'expression de PD-1 à sa surface.[31] Il a été démontré que la présence des récepteurs PD-1 sur les Treg augmenterait la transformation « de novo » des Lym T CD4+ en Treg. Par conséquent, on observe une diminution de la réponse immunitaire antitumorale. Cette différenciation va augmenter l'expression des Treg et diminuer l'activité immunosuppressive des TCD4+ via l'inhibition de la cascade mTOR-Akt.[8] Ainsi, l'expression PD-1 inhibe non seulement la fonction des cellules T effectrices, mais augmente également la conversion des cellules Treg immunosuppressives.

Le récepteur PD-1 reconnaît deux types de ligands, PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7-DC). PD-L1 joue un rôle essentiel sur les tumeurs immunomodulatrices. L'affinité de liaison entre PD-1 et PD-L1 est trois fois plus forte que celle entre PD-1 et PD-L2.[33] L'expression de PDL-1 dans les cellules tumorales, les cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques est déterminée par la stimulation des cytokines pro-inflammatoires (telles que IFN- γ et TNF- α).[8] Les PDL-2, quant à elles, sont exprimées uniquement sur les macrophages, les DC et les mastocytes lors de la sécrétion des IL-4 et IFN- γ et ont peu de rôle dans les cancers immunosuppresseurs.

Une autre molécule impliquée dans le point de contrôle est la CTLA4. Elle joue aussi un rôle dans l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire qui se fait via la réduction des cellules effectrices T CD4 + (Teff) en améliorant l'activité des cellules Treg.

CTLA-4 est homologue à CD28 (co-récepteur du TCR), se lie à une protéine membranaire B7-1/2(CD86/CD80) des CPAg de manière supérieure à celle de CD28. Cette liaison déterminera si les Lym T subiront une activation ou une suppression.[31] En effet, pour identifier un Ag présenté par le CMH (signal 1) des CPAg, il faut que le co-stimulant CD28 puisse interagir avec CD86 ou CD80 (signal 2).[34] On pense que l'interaction entre le CTLA-4 et B7 envoie un signal inhibiteur aux cellules T, qui dépendra également de la stimulation du TCR et de la liaison CMH-Ag. Physiologiquement, le CTLA-4 est exprimé en intracellulaire dans les cellules T activées, alors qu'il est exprimé à la surface des cellules Treg. Cette expression indique la double fonctionnalité de CTLA-4. Les lymphocytes Treg peuvent inhiber la réponse

excessive des lymphocytes T actives via l'expression de CTLA-4, et les réservoirs intracellulaires CTLA-4 peuvent empêcher les lésions tissulaires causées par les lymphocytes T pathogènes autoréactifs. Par conséquent, l'effet inhibiteur sur les axes PD-1 / PD-L1 et CTLA-4 / B7 a été établi, ce qui est une stratégie de traitement antitumoral efficace pour les patients atteints de diverses tumeurs malignes.

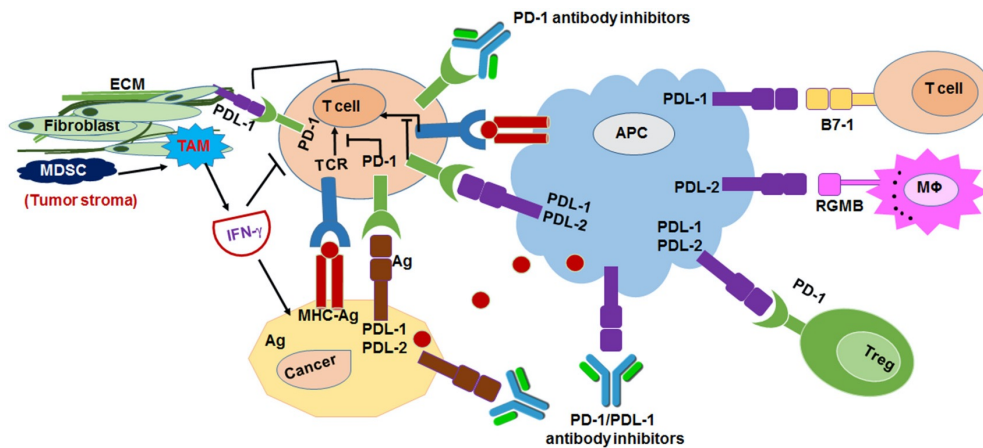


Figure 7 : expression des PD-1 / PD-L1 et mécanismes d’actions de leurs inhibiteurs dans l’immunothérapie du cancer[35]

C. Anti-PD-1/ anti-PD-L1

L’inhibition de la voie PD-1 / PD-L1 est une méthode efficace pour maintenir le fonctionnement des Lym T dans l’immunité antitumorale. Les anticorps monoclonaux (mAbs) appelés les inhibiteurs de points de contrôle (ICI) ont été développés pour inhiber l’interaction entre PD-1 / PD-L1 ou PD-L2. Les mAbs peuvent inhiber soit le récepteur PD-1 soit le ligand PD-L1 (**voir figure 7**). Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le blocage de PD-1 ou PD-L1 seul conduit à une augmentation des lymphocytes T et de l’IFN-gamma au site tumoral [35] ainsi qu’à une diminution du pourcentage de cellules immunosuppressives. Une augmentation du rapport des cellules effectrices aux cellules suppressives maintient généralement le microenvironnement antitumoral. L’efficacité des anti-PD-1 et anti-PD-L1 dépend des caractéristiques du patient, à savoir quel type de tumeurs, statut mutationnel, métastases... Des centaines d’études cliniques sur les mAbs anti-PD-1 et anti-PD-L1 sont en cours. Certaines d’entre elles sont des études de phase 3 et sont déjà bénéfiques pour plusieurs patients. Néanmoins, depuis 2015, la FDA a déjà approuvé certaines d’entre elles pour le traitement de

CBNPC. Nous avons notamment le **pidilizumab** (tout premier), **nivolumab**, **pembrolizumab**, comme anti-PD-1 et **atezolizumab**, **durvalumab** comme anti-PD-L1.[35, 36]

D. Anti-CTLA-4

Le premier mAb anti-CTLA-4 développé est l'ipilimumab. C'est une IgG1 humanisée qui a la capacité d'empêcher la liaison de CTLA-4 à son ligand. Ce blocage augmente l'immunité antitumorale en diminuant l'activité des cellules Treg et en améliorant celles des cellules T effectrices. D'autres anti-CTLA-4 tels que le tremelimumab sont encore en cours de développement.[34]

IV. Biomarqueurs

A. Définition

La FDA définit les biomarqueurs comme étant « une caractéristique définie qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réactions à une exposition ou une intervention, y compris les interventions thérapeutiques ». Il est important d'établir avec un maximum de précision la nature et le degré d'agressivité d'un cancer pour pouvoir adapter le traitement au cas par cas. D'où, entre en jeu l'utilité d'un biomarqueur. Le biomarqueur idéal devrait être (1) facilement mesurable à partir de fluides corporels (tels que le sang), et (2) quantitatif, qui peut aider à grouper les patients en fonction du degré de réponse et permettre aussi une évaluation qualitative de la réponse, et (3) refléter l'impact direct du mécanisme d'action du médicament étudié ou l'effet direct sur l'immunité antitumorale.[37]

B. Biomarqueurs en immunothérapie : facteurs prédictifs de réponse aux traitements

Malgré les résultats extraordinaires des ICI (anti-CTLA4 et anti-PD-1/PDL1), tous les patients ne répondent pas de manière favorable. Par conséquent, l'identification d'un biomarqueur qui prédit la réponse est nécessaire. Le manque de compréhension totale du mécanisme d'action des immunothérapies rend difficile l'identification d'un biomarqueur idéal. La plupart des analyses publiées sur les potentiels biomarqueurs en immunothérapie sont rétrospectives. De

plus, il y a une variabilité dans les méthodes de standardisation, mesures et interprétation rendant plus difficile le dénichage de ce biomarqueur idéal.

En dépit de ces obstacles, il y a eu une émergence de plusieurs biomarqueurs associés à une réponse aux ICI, notamment la charge de mutations tumorales, la composition du microbiote intestinal, l'intensité des TIL CD8+ et l'expression PDL-1 intratumorale.

Expression PDL-1

Il existe une corrélation entre l'expression de PDL-1 sur les cellules tumorales et la réponse aux ICI, même si cela n'est pas observé dans toutes les études. Dans l'étude clinique KEYNOTE-001 évaluant le PDL-1 comme biomarqueur, le **pembrolizumab** était administré aux patients atteints de CBNPC avancé. Une expression plus élevée de PD-L1 (avec 50 % d'expression comme cut-off) était associée à une réponse plus élevée du **pembrolizumab**. [38] En revanche, CheckMate 026 (nivolumab vs chimiothérapie) a montré une réponse du nivolumab indépendamment de l'expression tumorale PD-L1. L'utilisation de PD-L1 comme biomarqueur a fait l'objet de quelques critiques. Il est donc nécessaire de déterminer de meilleures sensibilité et spécificité afin d'éviter un surtraitement de patients PD-1 / PD-L1+ qui ne répondront pas au traitement et un sous-traitement de patients PD-1 / PD-L1- qui pourraient y répondre.

Charges de mutations tumorales (TMB = Tumor Mutation Burden)

Les TAA dérivent soit d'une mutation de protéine, soit d'une surexpression ou un dysfonctionnement d'une protéine embryonnaire. Des études sur le cancer du poumon ont mis en évidence une association entre une TMB élevé et une meilleure efficacité des ICI. Dans l'étude CheckMate 026, une étude randomisée de phase III avec patients atteints de CBNPC stade IV n'ayant reçu aucun traitement préalable, il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la survie chez les patients avec un TMB élevé entre le groupe nivolumab en monothérapie et le groupe chimiothérapie. Cependant, il a été constaté qu'il y a une association solide entre le TMB et les bithérapies des ICI (nivolumab / ipilimumab) comparé à la chimiothérapie mais cela n'a rien à voir avec l'expression de PD-L1. [39]

V. Place des ICI dans CBNPC

Depuis 2015, la FDA a permis l'utilisation de 4 inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 (**nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab et durvalumab**) soit en première soit en seconde ligne thérapeutique du CBNPC. La thérapie de première ligne est le premier type de traitement administré pour une maladie ou un problème de santé. Le traitement de deuxième ligne fait référence au traitement administré lorsque le traitement initial (traitement de première intention) ne fonctionne pas ou ne fonctionne plus.

A. Pembrolizumab

Le pembrolizumab (KEYTRUDA) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 inhibant le récepteur PD-1 à la surface des lymphocytes. La liaison au PD-1 se fait avec une affinité élevée et empêche l'interaction de PD-1 avec son ligand PD-L1 ou PD-L2, augmentant ainsi la prolifération des lymphocytes T spécifiques de l'antigène tumoral. Les sous-types d'immunoglobulines IgG4 interagissent plus faiblement avec les récepteurs Fc (FcγRII et FcγRIII) et le complément, provoquant ainsi une moindre cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante et/ou des lymphocytes T induits par le complément. Il a été évalué dans des études afin de déterminer son efficacité en première ou seconde ligne de traitement du CBNPC.

- **Pembrolizumab en seconde ligne de traitement**

Dans une étude (NCT01905657) randomisée de phase II/III (KEYNOTE 010 de Herbst *et al.*[40]), le pembrolizumab a été comparé au docétaxel chez les patients atteints de CBNPC précédemment traités avec une chimiothérapie et ayant une expression d'au moins $\geq 1\%$ de PD-L1 sur les cellules tumorales. 1.034 patients ont été répartis au hasard en trois groupes pour recevoir pendant trois semaines : pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg et 2 docétaxel 75 mg/m². Le critère principal d'évaluation était la survie globale (overall survival OS) / survie sans progression (progression-free-survival PFS⁴) dans la population globale,

⁴ La survie globale (en anglais : overall survival (OS)) est définie comme le temps entre la randomisation et le décès du patient. À côté de cela, il existe des critères de substitution qui permettent d'évaluer l'activité du médicament sans attendre le décès. Un exemple est la survie sans progression de la maladie (progression-free survival (PFS)) qui est définie comme le temps entre la randomisation et la progression tumorale ou le décès.

d'une part, et, d'autre part, chez les patients exprimant moins de 50 % de PD-L1 sur les cellules tumorales. Le seuil de la p-valeur utilisé pour interpréter le taux de survie globale était de $p < 0.00825$ (unilatéral), tandis que le seuil de survie sans progression de $p = 0,001$.^[40] Dans la population totale, les résultats ont montré que la survie globale (OS) était significativement plus longue dans le groupe pembrolizumab 2 mg/kg vs docétaxel (hazard ratio [HR] 0,71 ; IC à 95 % 0,58-0,88 ; $p = 0,0008$) et aussi dans le groupe pembrolizumab 10 mg/kg vs docétaxel (HR = 0,61, 0,49–0,75 ; $p < 0.0001$). Quant à la PFS, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les différents groupes (pembrolizumab 2 mg/kg vs docétaxel (HR = 0,88 ; 0,74-1,05 ; $p = 0,07$) et pembrolizumab 10 mg/kg vs docétaxel (HR 0,79, IC à 95 % ; 0,66-0,94 ; $p = 0,004$).⁵ [39, 40]

Par ailleurs, dans le sous-groupe exprimant au moins 50 % de PD-L1, la OS et la PFS étaient significativement plus élevées dans le groupe recevant du pembrolizumab à une dose de 2 mg/kg que pour ceux recevant du docétaxel (la OS médiane était respectivement de 14,9 mois vs 8,2 mois (HR 0,54 ; 95 % CI 0,38-0,77 ; $p = 0,0002$) ; la PFS médiane de 5,0 mois vs 4,1 mois, respectivement HR 0,59 ; 95 % CI 0,44-0,78 ; $p = 0,0001$).^[40] Pareillement, le pembrolizumab 10 mg/kg était meilleur que le docétaxel (OS = 17,3 mois vs 8,2 mois ; PFS = 5,2 mois vs 4,1 mois respectivement).

Ces résultats de l'étude KEYNOTE 010 ont permis l'approbation du pembrolizumab en seconde ligne de traitement chez les patients atteints de CBNPC avancé ayant une expression PD-L1 positif, car la survie globale est augmentée et il présente un rapport bénéfice / risque favorable, faisant du pembrolizumab une nouvelle option de traitement pour cette population.

- **Pembrolizumab en première ligne de traitement**

L'évaluation du pembrolizumab en première ligne de traitement a été effectuée dans l'étude KEYNOTE-024 (2016)^[41]. C'est une étude internationale, ouverte, randomisée de phase 3 dans laquelle on a comparé le pembrolizumab et un doublet standard de chimiothérapie cytotoxique, à base de sels de platine chez les patients atteints d'un CBNPC avancé et ayant un niveau d'expression tumorale PD-L1 d'un seuil de ≥ 50 %. Les 305 participants étaient des personnes de plus de 18 ans randomisées dans deux groupes pour recevoir soit le pembrolizumab administré à une dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines pendant

⁵ Voir Annexe 2 Graphique de survie.

35 cycles soit l'une des cinq chimiothérapies cytotoxiques à base de sels de platine pendant 4 à 6 cycles : pémétréxed / carboplatin, pémétréxed / cisplatine, gemcitabine / carboplatin, gemcitabine / cisplatine, paclitaxel / carboplatin. Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (PFS) et le critère d'évaluation secondaire était la survie globale (OS) et la sécurité.[41]

Les résultats ont montré que la PFS et la OS après 6 mois de traitement étaient statistiquement significatives chez les patients sous pembrolizumab par rapport à ceux sous chimiothérapie (PFS ; 10,3 mois vs 6 mois et le taux de OS ; 80,2 % vs 72,4 % respectivement).[41] Également, le taux de rémission du groupe pembrolizumab était d'environ de 45 % tandis que celui du groupe chimiothérapie était d'environ 28 %⁶.

Ces résultats ont conduit en 2016 à l'approbation du pembrolizumab comme le nouveau standard de traitement de 1^{re} ligne des CBNPC fort expresseurs de PD-L1 (≥ 50 % soit environ 30 % des patients CBNPC de stades avancés) à la place de la chimiothérapie standard.[42]

B. Nivolumab

Le nivolumab est également un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 inhibant le récepteur PD-1 à la surface des lymphocytes.

• Nivolumab en seconde ligne de traitement

Le nivolumab a montré une activité antitumorale durable dans des études de phase 1 et de phase 2. Les patients impliqués étaient atteints de CBNPC avancé et avaient préalablement reçu plusieurs traitements. Le taux de réponse cumulé était d'environ 18 %.[43] Afin de positionner le nivolumab en seconde ligne de traitement, deux grandes études principales ont été réalisées : l'étude CheckMate 017 et l'étude CheckMate 057.

Dans l'étude CheckMate 017, 272 patients de plus de 18 ans atteints de CBNPC épidermoïde avancé, dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie de première intention, ont été randomisés dans deux groupes. Le premier groupe était formé de patients sous nivolumab à une dose de 3 mg/kg administré toutes les deux semaines et l'autre groupe sous docétaxel pendant trois semaines à une dose de 75 mg/m² de la surface corporelle.

⁶ Voir Annexe 3.

Le critère d'évaluation primaire était la survie globale. La OS médiane était de 9,2 mois pour le nivolumab vs 6 mois pour le docétaxel (HR = 0,59 ; IC 0,44-0,79 ; p = 0,001).[44]

L'étude CheckMate 057 a été réalisée sur les patients avec le CBNPC non épidermoïde avancé. Les 582 patients dans l'étude ont reçu le même schéma de posologie et de durée que dans l'étude CheckMate 017. La OS médiane était de 12,2 mois pour le nivolumab vs 9,4 mois pour le docétaxel (HR = 0,73 ; IC 0,59-0,89 ; p = 0,002).[38]

Ces deux études ont montré que le nivolumab était significativement meilleur que le docétaxel en termes de taux de réponse, de taux de survie globale et de taux de survie sans progression, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 dans la tumeur. Sur la base de ces résultats, nivolumab a été approuvé par la FDA en 2015 en tant que monothérapie de deuxième intention pour le cancer du poumon non à petites cellules à cellules épidermoïdes et non épidermoïdes avancé.

- **Nivolumab en première ligne de traitement**

L'utilisation en première ligne de traitement du nivolumab en monothérapie a été évaluée dans l'étude CheckMate 026 chez les patients atteints de CBNPC de stade IV avec une expression d'au moins 1 % de PD-L1 et n'ayant reçu aucun traitement.

Il n'en ressort aucune différence statistiquement significative de PFS entre le groupe sous nivolumab et le groupe chimiothérapie (13,7 mois vs 13,8 mois respectivement ; HR = 1,07 (0,86-1,33)). [45]

Par contre, en association avec d'autres ICI, il a su s'imposer en première ligne de traitement grâce à l'étude CheckMate 032 [46]. La FDA et l'EMA ont approuvé l'association nivolumab + ipilimumab comme traitement de première intention chez les patients ayant un CBNPC métastatique sans mutation du gène *EGFR* ou réarrangement du gène *ALK*.

C. Atezolizumab

L'atezolizumab est un anticorps anti-PD-L1 initialement approuvé par la FDA pour le traitement du cancer urothélial progressant après administration de chimiothérapie à base de sels platine. Récemment, sur base de deux études internationales (OAK et POPLAR) comprenant un total de 1.137 patients atteints de CBNPC métastatique, l'atezolizumab a été approuvé comme traitement de seconde ligne chez ces patients car elles ont montré des résultats importants en termes d'efficacité et de sécurité. La OS était augmentée d'environ 2,9-4,2 mois

dans le groupe atezolizumab par rapport au groupe docétaxel. La OS médiane dans le groupe atezolizumab était d'environ 13 mois vs 9,6 mois dans le groupe docétaxel.[47] Cette amélioration de la OS était liée à une augmentation de l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales et à une augmentation des cellules immunitaires infiltrant la tumeur (TIL).

D. Durvalumab

Le durvalumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 de type IgG1 qui contient trois mutations ponctuelles dans le domaine constant, ce qui lui permet de minimiser la liaison au complément et aux récepteurs Fc. Son utilisation en seconde ligne de traitement a été évaluée dans l'étude PACIFIC. C'est une étude de phase 3 comparant le durvalumab à un placebo. 709 patients CBNPC non résécable de stade III sans progression après 2-3 cycles de chimiothérapie ont été randomisés pour recevoir soit le durvalumab soit un placebo pendant 12 mois. Le taux de réponse était plus élevé dans le groupe durvalumab par rapport au placebo (28,4 % vs 16,0 % ; $P < 0,001$). Grâce cette étude, depuis 2018, le durvalumab est utilisé dans cette indication.

VI. Toxicité de l'immunothérapie et gestion

Ces dernières décennies, le traitement du cancer a connu une avancée spectaculaire allant du traitement conventionnel de chimiothérapie cytotoxique jusqu'à l'explosion des inhibiteurs de points de contrôle. Ainsi, le monde du traitement de cancer ne sera plus jamais le même. Malheureusement, qui dit nouveau traitement dit aussi des effets secondaires et morbidités supplémentaires. Les effets secondaires d'origine immunologique (en anglais, Immune Related Adverse Event (irAE)) sont différents de ceux causés par la chimiothérapie ou les autres traitements car :

- la toxicité des ICI est liée à une suractivation du système immunitaire ;
- ils ont tendance à perdurer dans le temps, même après arrêt des ICI, comparé à ceux des autres traitements qui se résolvent après leur arrêt.[48]

De ce fait, il est impératif de les détecter et de les prendre en charge aussitôt que possible afin d'éviter la mortalité et les morbidités. Mais les irAE (tous grades confondus) restent globalement moins fréquents et moins sévères que les toxicités dues aux chimiothérapies cytotoxiques.

Bien que les trois grandes classes (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) de traitement par inhibition du point de contrôle exercent leurs effets sur différentes cibles du système immunitaire, leurs irAE sont similaires [49] et se chevauchent, rendant leur traitement universel au sein de la classe médicamenteuse.

Les systèmes les plus touchés sont les systèmes gastro-intestinaux, dermatologiques et endocriniens. Par ailleurs, ceux les moins touchés mais souvent les plus dangereux sont le système pulmonaire, neurologique, hématologique et cardiaque.[48, 49]

La gravité et la sévérité des effets indésirables sont évaluées à l'aide de la classification CTCAE v5.0 [50] allant du grade 1 (asymptomatique ou symptômes légers ; pas de traitement), grade 2 (modéré ; nécessitant un traitement minimal, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne), grade 3 (sévère mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, hospitalisation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne), grade 4 (mise en jeu du pronostic vital, prise en charge en urgence) jusqu'au grade 5 (mort associée aux effets indésirables).

Les irAE ont fait l'objet de plusieurs revues de la littérature très détaillées émanant des instances européennes (ESMO⁷)[51] et américaines (ASCO⁸)[48] ou issues de l'expérience d'un centre de référence qui peuvent facilement être consultées et sur lesquelles je me suis basée.[52] Dans le **tableau 5** qui suit, un résumé des irAE les plus observés ainsi que leurs incidences est illustré. Ils ont été classés par système.

Par ailleurs, la démarche de prise en charge des irAE comporte plusieurs étapes (**figure 8**) : la prévention, l'anticipation, la détection, le traitement et enfin le suivi.[52, 53] Nous avons choisi de lister dans le **tableau 6** la gestion des toxicités en fonction des organes touchés et leurs grades comme recommandé par les experts de l'ASCO.

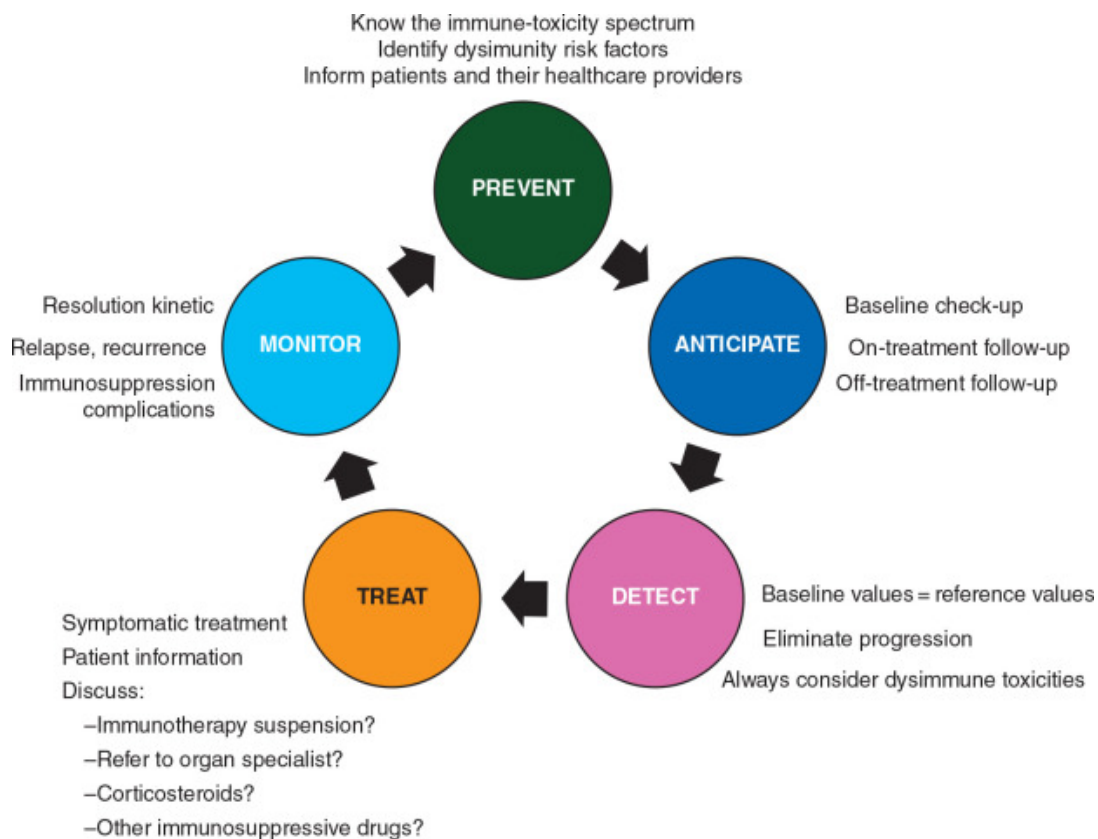


Figure 8 : les cinq piliers de la gestion de la toxicité de l'immunothérapie⁹

⁷ ESMO = European Society for Medical Oncology. L'ESMO est la principale organisation professionnelle pour l'oncologie médicale. Avec plus de 25.000 membres représentant les professionnels de l'oncologie de plus de 160 pays dans le monde, l'ESMO est la société de référence pour la formation et l'information en oncologie.

⁸ ASCO = American Society of Clinical Oncology.

⁹ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35750-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35750-3/fulltext)

Tableau 6 : Résumé des irAE en fonction système organique touché et le type de traitement

Systèmes	Effets indésirables	Type de traitement	Incidence	Source
Gastro-intestinal	Colite/diarrhée (Augmentation du nombre de selles, diarrhée profuse débouchant sur une déshydratation pouvant aller jusqu'à une hospitalisation)	Anti-CTLA-4 seul Association anti-CTLA-4/anti-PD-1 Anti-PD-1 seul	30 % (tous grades) 50 % (tous grades) 20 %	[54] [55]
	Pancréatite, gastrite (rare)			
Endocrinien	Hypo/hyperthyroïdie (difficile à repérer, car les symptômes sont souvent aspécifiques tels que fatigue, maux de tête, etc.)	Tout	1 à 9 %	[56]
	Hypophysite, insuffisance surrénalienne, diabète (maux de tête, nausée, vomissement, fatigue)			
Dermatologique	Rash, prurit, psoriasis	Anti-CTLA-4 seul	40 % (tous grades)	[54]
		Association anti-CTLA-4 / Anti-PD-1 Anti-PD-1 seul ou PD-L1	70 % (tous grades) 25 %	[57]
Respiratoire	Pneumopathie interstitielle diffuse, pleurésie, granulomatose sarcoïdose-like	Tous	Entre 3 et 12 % (l'incidence est plus élevée avec les anti-PD-1 que les anti-CTLA-4)	[33] [48]
Neurologique	Neuropathie, Guillain Barré, myélopathie, méningite, encéphalite, myasthénie		~ 1 %	
Cardio-vasculaire	Myocardites, péricardites, vascularites			
Oculaire	Uvéite (moins commun), conjonctivite, sclérite, épisclérite, Blépharite, atteinte rétinienne	Tous (dû à la rareté, la différence entre les traitements n'a pas su être mise en avant)	0,3 % à 6 % (Uvéite) 1,2 % à 24,2 % (sécheresse oculaire)	[58]
Hépatique	Hépatite (à distinguer avec les hépatites virales, les causes liées à l'alcool, l'imputabilité d'un autre médicament, d'un traitement alternatif, et une progression hépatique).		5 à 10 % 1 à 2 % de grade 3-4	

Tableau 7: Gestions thérapeutiques des toxicités

Toxicité digestive sous immunothérapie			
Grade 1 (augmentation de moins de 4 selles par 24 heures)	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Traitement symptomatique	Prednisolone 0,5-1 mg/kg/j ou équivalent jusqu'à l'obtention de symptômes du grade ≤ 1 [49]	Méthylprednisolone IV 1-2 mg/kg/j Recto-sigmoïdoscopie et avis gastro-entérologue En l'absence d'amélioration : infliximab 5 mg/kg Autres options : mycophenolate mofetil, tacrolimus [48, 49]	Idem que grade 3
Toxicité cutanée de type rash			
Grade 1 (< 20 % de la surface corporelle touchée)	Grade 2 (20-50 % de la surface corporelle touchée)	Grade 3 (> 50 % de la surface corporelle touchée)	Grade 4
Émoullients	Corticoïdes locaux Antihistaminiques	Corticoïdes oraux Suspension ~ 0,5-1 mg/kg de prednisone ou un équivalent[49]	Corticoïdes IV Méthylprednisolone 1-2 mg/kg/j Arrêt des ICI
Dysthyroïdie sous immunothérapie			
Grade 1 ou 2		Grade 3 ou 4	
Poursuite de l'immunothérapie sous surveillance clinico-biologique (suivi de la fonction thyroïdienne toutes les 3 à 6 semaines)		Suspension de l'immunothérapie jusqu'à résolution de l'épisode Reprise de l'immunothérapie à discuter selon le bénéfice Hyperthyroïdie : corticothérapie per os 0,5 à 1 mg/kg/j. ; à diminuer sur 4 semaines Hypothyroïdie : levothyroxine 1,6 µg/kg [49, 56]	
Pneumopathie interstitielle diffuse sous immunothérapie			
Grade 1 (radio-graphic findings only)	Grade 2	Grade 3 ou 4	
Suivi de l'immunothérapie mais avec une surveillance régulière [48]	Suspendre l'immunothérapie, Antibiothérapie Corticothérapie per os 1 mg/kg/j (en l'absence d'argument infectieux ou après 48 heures d'antibiotiques) Envisager la reprise de l'immunothérapie après au moins 6 semaines de corticothérapie [59]	Arrêt définitif de l'immunothérapie Antibiothérapie Corticothérapie IV (solumedrol 500-1,000 mg/jour) Amélioration : corticothérapie pendant au moins 8 semaines [59] Aggravation : bronchoscopie avec avis spécialisé	

VII. Résistance aux inhibiteurs des points de contrôle

Le mécanisme de résistance primaire ou secondaire aux inhibiteurs des points de contrôle n'est pas entièrement élucidé mais est probablement multifactoriel. Nous avons vu plus haut l'importance de l'immunité antitumorale et des cellules effectrices du microenvironnement tumoral. Des défaillances peuvent surgir à plusieurs niveaux de cette immunité antitumorale rendant inefficaces les ICI. On peut citer (1) un déficit de production de cellules T antitumorales (T CD8) ; (2) une fonction insuffisante des cellules T antitumorales et (3) un manque de production de cellules T mémoires. Une altération ou une défaillance dans la préparation et présentation des néoantigènes (TAA) peuvent être responsables de l'inefficacité des lymphocytes T antitumoraux.

Une étude récente a su mettre en avant un lien entre le microbiote intestinal et l'efficacité des ICI. La destruction du microbiote par la prise d'antibiotiques avant l'immunothérapie est responsable de la diminution des bienfaits apportés par les ICI.[60]

Par ailleurs, plusieurs oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs ont été liés à une diminution de efficacités des ICI. Les patients porteurs d'une mutation active dans le gène *EGFR* n'ont montré aucun bénéfice significatif quand traités avec des ICI. Ceci est observé dans les essais cliniques utilisant le nivolumab[61], pembrolizumab[40], atezolizumab[47] et durvalumab[62]. Cependant, une méta-analyse [38] regroupant plusieurs études cliniques sur les ICI dans le CBNPC ont montré une OS prolongée dans la population générale et le sous-groupe porteur du gène sauvage *EGFR* quand comparé au docétaxel. Il n'est pas clair si les patients CBNPC ayant la mutation *EGFR* induisent une moindre TMB comparés à ceux porteurs du gène sauvage *EGFR*.

Des phénomènes ont été observés chez certains patients sous ICI, à savoir une accélération de la croissance tumorale et une détérioration de leur état clinique. On parle de « maladie hyperprogressive ». Une étude multicentrique rétrospective incluant 406 patients atteints de CBNPC avancé a été réalisée en 2018[63] afin d'établir le lien entre l'hyperprogression tumorale et la prise d'anti-PD-L1 ou PD-1. Il en ressort que, dans 13,8 % (n= 56) de la population totale des patients, on a observé une hyperprogression associée à une diminution significative de la survie globale (3,4 mois) comparée à la population avec une progression non classifiée comme hyperprogression (6,2 mois). Même si le mécanisme moléculaire derrière

cette hyperprogression n'est pas encore défini, il a été cependant constaté que les altérations génomiques des gènes *MDM2 / MDM4* et *EGFR* sont associées à ce phénomène.

Afin d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie, le paramètre clé est de pallier à la résistance aux médicaments. Pour cela, des stratégies de combinaison d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire avec différents types d'immunothérapies, la chimiothérapie, les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou la radiothérapie, devraient se concentrer sur la fonction et le microenvironnement tumoral et leurs cellules immunitaires.

Associations des anti-PD-1/PDL-1 et CTLA-4

Depuis mai 2020, la FDA a donné son approbation pour l'utilisation de l'association nivolumab et ipilimumab (anti-CTLA-4) en première ligne de traitement dans le CBPNC métastatique PD-1+. L'efficacité a été étudiée dans l'étude CHECKMATE-9LA (NCT03215706) qui est une étude randomisée ouverte dans laquelle les patients CBNPC métastatique ont été randomisés pour recevoir soit une association de nivolumab plus ipilimumab et deux cycles de chimiothérapie (bithérapies de sels de platine) (n = 361), soit quatre cycles de chimiothérapie (n = 358). Il en ressort que, par rapport aux patients recevant une chimiothérapie, les patients ayant reçu du nivolumab plus ipilimumab en association avec une chimiothérapie avaient une survie globale (OS) statistiquement significative. La OS médiane était de 14,1 mois (IC à 95 % : 13,2-16,2), vs 10,7 mois (IC à 95 % : 9,5-12,5) et HR était de 0,69 ; IC à 96,71 % : 0,55-0,87).[64]. Cependant, des études cliniques incluant également un grand nombre d'autres composés immunomodulateurs, tels que des vaccins associés à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, sont actuellement en cours.

Association anti-PD-1 et inhibiteurs de tyrosine kinases

Comme nous avons vu plus haut, la mutation dans certains gènes est associée à une résistance des ICI. Alors, une solution serait de combiner un traitement ciblé et un ICI. Nous savons que le VEGF inhibe les cellules dendritiques. Alors, en inhibant cette protéine, on restaure la fonction de ces cellules et, par conséquent, l'activité de cellules T dans l'immunité antitumorale. Une étude clinique de phase I (NCT01454102), actuellement en cours, analyse l'association entre le nivolumab et un inhibiteur du VEGF (bévacicumab) dans le CBNPC de stade III.

Association anti-PD-1 et chimiothérapie

Les dernières tendances en matière de traitement du cancer se tournent vers une combinaison de l'immunothérapie et de la chimiothérapie. Mais son succès dépend du choix de la bonne combinaison de médicaments, de l'optimisation posologique et du calendrier du schéma d'association et de la gestion de la toxicité et des effets secondaires.

Les anti-PD-1 associés aux agents de chimiothérapie ont montré leur efficacité permettant l'approbation par la FDA et l'EMA de plusieurs de ces associations dans le traitement de CBNPC. En 2018, l'association pembrolizumab / chimiothérapie (pémétrexed et sel de platine) a été approuvée en 1^{re} ligne de traitement dans le CBNPC métastatique non épidermoïde et sans altération génomique de *EGFR* ou *ALK*. Cette décision a été prise suite à l'étude KEYNOTE-189 (NCT02578680)[65], une étude randomisée, multicentrique en double aveugle avec 616 participants recevant le traitement de première ligne du CBNPC métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir le pembrolizumab (ou placebo) en association avec le pémétrexed et le cisplatine ou carboplatine toutes les trois semaines pendant quatre cycles suivies de pembrolizumab (ou placebo) et pémétrexed. Cette étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la OS pour les patients recevant le pembrolizumab et chimiothérapie (HR 0,49 ; 95 % CI : 0,38-0,64 ; p = 0,00001). D'autres associations sont dans l'arsenal thérapeutique du CBNPC. On parle de l'association atezolizumab et chimiothérapie (nab-paclitaxel et carboplatine) en 1^{re} ligne de traitement du CBNPC métastatique non épidermoïde et sans altération génomique de *EGFR* ou *ALK*.

VIII. Conclusion et Perspectives de l'immunothérapie dans CBNPC

Le cancer du poumon a été, pendant longtemps, une maladie caractérisée par un diagnostic tardif et une progression lente des options thérapeutiques. Cependant, ces dernières décennies, le screening précoce de patients à haut risque (fumeurs, maladies pulmonaires) et l'arrivée de traitements systémiques (thérapies ciblées et immunothérapie) ont procuré des résultats encourageants. La compréhension du mécanisme des voies PD-1/PDL-1 et CTLA-4 et leurs rôles dans l'immunité antitumorale a permis le développement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Les études montrant l'efficacité des ICI ont permis leur autorisation par la FDA et l'EMA dans le traitement de cancer avancé tels que le cancer bronchique. Ils sont positionnés en 2^e ligne dans les CBNPC, puis en monothérapie dès la 1^{re} ligne chez des patients sélectionnés. Malgré leur efficacité, tous les patients ne répondent pas aux anti-PD-1/PDL-1. La cause est multifactorielle telle qu'une insuffisance de lymphocytes T CD8+ activés au sein du microenvironnement tumoral diminuant le nombre de cibles des anti-PD-1, l'expression hétérogène de PDL-1 dans les tumeurs et une variabilité d'altération génomique. Des stratégies d'amélioration des ICI impliquent une prédiction de biomarqueurs précis afin de prévoir quels patients auront plus de chance de répondre aux ICI, une association des anti-PD-1/PDL-1 ou anti-CTLA avec d'autres traitements anticancéreux.

L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques modulant la réponse immunitaire élargirait l'application de l'immunothérapie anticancéreuse. De même, les stratégies renforçant l'immunogénicité des cellules tumorales (l'induction de la mort cellulaire immunogène, radiothérapie, chimiothérapie ou chimio-radiothérapie) ou attirant les cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral seront susceptibles d'être des approches pour pallier à la résistance primaire des cellules cancéreuses.[39] Par conséquent, la combinaison des ICI avec des thérapies favorisant l'immunogénicité dans les tumeurs ou attirant les lymphocytes vers les sites cancéreux sera probablement poursuivie tant au niveau préclinique que clinique. Parmi ceux abordés plus haut, l'exemple de l'étude récente de phase III réalisée chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde métastatique sans traitement préalable et sans mutation du gène *EGRF* ou de *ALK*, a montré que la chimiothérapie standard associée au pembrolizumab entraînait une OS et une PFS significativement plus longues que la chimiothérapie seule.[65] L'avantage de l'ajout du pembrolizumab a été observé dans tous les sous-groupes, y compris ceux dont l'expression de PD-L1 était inférieure à 1 %, ce qui démontre la possibilité de renforcer l'immunogénicité des tumeurs par la chimiothérapie.

En 2020, la FDA a donné l'autorisation des associations suivantes dans le cancer bronchique :

- Mars 2020 : le durvalumab (Imfinzi) en combinaison avec la chimiothérapie comme traitement de première ligne pour le cancer du poumon à petites cellules de stade avancé ;
- Mai 2020 : le nivolumab (Opdivo) et ipilimumab (Yervoy) pour le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC métastatique PD-L1+. Cette association peut également être utilisée comme traitement de première ligne en conjonction avec la chimiothérapie pour le CBNPC métastatique ;
- Décembre 2019 : l'atezolizumab (Tecentriq) en combinaison avec la chimiothérapie (paclitaxel et carboplatin) comme traitement de première ligne CBNPC métastatique, sans oncogènes ni *EGFR* ni *ALK*+

Surmonter la résistance causée par la perte de présentation antigénique peut nécessiter des stratégies qui éliminent les cancers indépendants du complexe HLA, telles que la thérapie cellulaire adoptive avec des cellules NK ou des cellules T chimériques du récepteur d'antigène. Des progrès ont également été réalisés dans le domaine de la thérapie cellulaire adoptive.[66] Les connaissances acquises grâce aux ICI et à la thérapie cellulaire adoptive devraient avoir un impact considérable sur la pratique clinique de l'immunothérapie pour le cancer du poumon.

Bibliographie

1. Hecker, E., *Definitions and terminology in cancer (tumour) etiology. An analysis aiming at proposals for a current internationally standardized terminology*. Bulletin of the World Health Organization, 1976. **54**(1): p. 1-10.
2. Registry, B.C., *Cancer prevalence in Belgium 2010*. 2014.
3. Zitvogel, L., D. Hannani, and F. Martin, *Immunothérapie des Cancers Au Troisième Millénaire*. 2015, Les Ulis, FRANCE: EDP Sciences.
4. Vivier, É. and M. Daëron, *L' Immunothérapie des cancers: Histoire d'une révolution médicale*. 2019: Odile Jacob.
5. Centre de recherche en cancérologie de Lyon, C.C., *Preuves de l'immunosurveillance antitumorale chez l'homme et stratégies d'immunothérapie*. Correspondances en Onco-Théranostic, 2015. **IV**: p. 67-77.
6. Mongis, A., *A new strategy in cancer immunotherapy through specific targeting of immunostimulants to the tumor cell surface using bio-orthogonal chemistry*. 2017, Université d'Orléans.
7. Madden, K. and M.K. Kasler, *Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer and Melanoma*. Semin Oncol Nurs, 2019. **35**(5): p. 150932.
8. Alsaab, H.O., et al., *PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome*. Frontiers in Pharmacology, 2017. **8**(561).
9. Duma, N., R. Santana-Davila, and J.R. Molina, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*. Mayo Clin Proc, 2019. **94**(8): p. 1623-1640.
10. Jezdic., D.P.S.N.S.P.R.C.J.-Y.D.F.L.C.B.e.S., *Qu'est-ce que le Cancer Du Poumon Non À Petites Cellules?*, in *European Society for Medical Oncology (ESMO), E.S.f.M.O.* (ESMO), Editor. 2019: suisse.
11. Haute Autorité de Santé, H.A.S., *ALD n° 30 - Cancer du poumon*. 2010: Saint-Denis La Plaine.
12. Hirsch, F.R., et al., *Lung cancer: current therapies and new targeted treatments*. The Lancet, 2017. **389**(10066): p. 299-311.
13. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
14. Registry, B.C., *cancer fact sheet lung cancer*. 2016. **ICD 10:C34**.
15. Belgian Cancer Registry, *Cancer burden in Belgium 2004-2013*. 2015.
16. Thiberville, L. and C. Paris, *Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs*. EMC - Pneumologie, 2004. **1**(1): p. 7-18.
17. collection Guides patients Cancer info, I., *Les traitements des cancers du poumon*. Novembre 2017.
18. Goldstraw, P., et al., *Journal of Thoracic Oncology*, 2016. **11**(1): p. 39-51.

19. Cao, C., et al., *Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013. **16**(3): p. 244-9.
20. Forget, P., O. Simonet, and M. De Kock, *Cancer surgery induces inflammation, immunosuppression and neo-angiogenesis, but is it influenced by analgesics? [version 1; peer review: 3 approved]*. *F1000Research*, 2013. **2**(102).
21. Shakhar, G. and S. Ben-Eliyahu, *Potential Prophylactic Measures Against Postoperative Immunosuppression: Could They Reduce Recurrence Rates in Oncological Patients?* *Annals of Surgical Oncology*, 2003. **10**(8): p. 972-992.
22. Khan, M., et al., *Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Medicine*, 2018. **97**(33): p. e11936-e11936.
23. Villalobos, P. and I.I. Wistuba, *Lung Cancer Biomarkers*. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2017. **31**(1): p. 13-29.
24. Sathyanarayanan, V. and S.S. Neelapu, *Cancer immunotherapy: Strategies for personalization and combinatorial approaches*. *Molecular Oncology*, 2015. **9**(10): p. 2043-2053.
25. Dong, H., *The Basic Concepts in Cancer Immunology and Immunotherapy*, in *The Basics of Cancer Immunotherapy*, H. Dong and S.N. Markovic, Editors. 2018, Springer International Publishing: Cham. p. 1-19.
26. May, K.F., M. Jinushi, and G. Dranoff, *Chapter 8 - Immunosurveillance: Innate and Adaptive Antitumor Immunity*, in *Cancer Immunotherapy (Second Edition)*, G.C. Prendergast and E.M. Jaffee, Editors. 2013, Academic Press: San Diego. p. 101-113.
27. Morvan, M.G. and L.L. Lanier, *NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks*. *Nat Rev Cancer*, 2016. **16**(1): p. 7-19.
28. Karolinska, C. and H. Norell, *Immunological Recognition and Tumor Escape Mechanisms of Ovarian Carcinoma*. 2020.
29. Belkahla Benamor, S., *Immunothérapie et métabolisme tumorale*. 2017.
30. Akella, P., et al., *Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure - A review with case series*. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2019. **26**: p. 17-22.
31. Zhao, Q., et al., *Anti-PD-1/PD-L1 Antibody Therapy for Pretreated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Carcinomas and the Correlation between PD-L1 Expression and Treatment Effectiveness: An Update Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 3820956.
32. Sasidharan Nair, V. and E. Elkord, *Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells*. *Immunol Cell Biol*, 2018. **96**(1): p. 21-33.
33. Sgambato, A., et al., *Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non- Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management*. *Curr Drug Saf*, 2016. **11**(1): p. 62-8.
34. Memon, H. and B.M. Patel, *Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A bird's eye view*. *Life Sci*, 2019. **233**: p. 116713.

35. Ohaegbulam, K.C., et al., *Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway*. Trends in Molecular Medicine, 2015. **21**(1): p. 24-33.
36. Horn, L., et al., *First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(23): p. 2220-2229.
37. Disis, M.L., *Immunologic biomarkers as correlates of clinical response to cancer immunotherapy*. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2011. **60**(3): p. 433-442.
38. Khan, M., et al., *Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(33): p. e11936.
39. Pu, X., et al., *Immunotherapy for non-small cell lung cancers: biomarkers for predicting responses and strategies to overcome resistance*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1082.
40. Herbst, R.S., et al., *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. The Lancet, 2016. **387**(10027): p. 1540-1550.
41. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.
42. Scherpereel, A., *L'immunothérapie de première ligne pour les CBNPC de stades avancés (sans addiction oncogénique)*. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2018. **10**(3): p. 380-384.
43. Gettinger, S.N., et al., *Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(18): p. 2004-12.
44. Brahmer, J., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(2): p. 123-35.
45. Carbone, D.P., et al., *First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2415-2426.
46. Antonia, S.J., et al., *Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(7): p. 883-895.
47. Fehrenbacher, L., et al., *Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial*. The Lancet, 2016. **387**(10030): p. 1837-1846.
48. Kottschade, L., *Management of Immune-Related Adverse Events from Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*, in *The Basics of Cancer Immunotherapy*, H. Dong and S.N. Markovic, Editors. 2018, Springer International Publishing: Cham. p. 143-152.
49. Kottschade, L., et al., *A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy*. Melanoma Res, 2016. **26**(5): p. 469-80.
50. SERVICES, U.S.D.O.H.A.H., *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. 2017.

51. Haanen, J., et al., *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv119-iv142.
52. Champiat, S., et al., *Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper*. Ann Oncol, 2016. **27**(4): p. 559-74.
53. Créquit, P., et al., *Évaluation, prévention et gestion des toxicités de la chimiothérapie, des anti-angiogéniques et de l'immunothérapie*. Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2018. **10**(3): p. 398-407.
54. Postow, M.A., et al., *Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(21): p. 2006-2017.
55. Hodi, F.S., et al., *Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(8): p. 711-723.
56. Ryder, M., et al., *Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution*. Endocr Relat Cancer, 2014. **21**(2): p. 371-81.
57. Wolchok, J.D., et al., *Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(2): p. 122-133.
58. Abdel-Rahman, O., et al., *Immune-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review*. Expert Rev Anticancer Ther, 2017. **17**(4): p. 387-394.
59. Postow, M.A., R. Sidlow, and M.D. Hellmann, *Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(2): p. 158-168.
60. Routy, B., et al., *Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors*. Science, 2018. **359**(6371): p. 91-97.
61. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(17): p. 1627-1639.
62. Antonia, S.J., et al., *Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2017. **377**(20): p. 1919-1929.
63. Ferrara, R., et al., *Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy*. JAMA Oncol, 2018. **4**(11): p. 1543-1552.
64. Reck, M., et al., *Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(15_suppl): p. 9501-9501.
65. Gandhi, L., et al., *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
66. Fesnak, A.D., C.H. June, and B.L. Levine, *Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy*. Nat Rev Cancer, 2016. **16**(9): p. 566-81.

Tables des figures et tableaux

Figure 1 : pipeline exploré durant ce travail (Source : Ariane Saan Kemegni)	11
Figure 2 : anatomie de l'appareil respiratoire [10].....	13
Figure 3 : caractéristiques des cellules cancéreuses et cibles thérapeutiques.[13].....	16
Figure 4 : taux d'incidence standardisé ajusté sur l'âge (WSR) par année d'incidence, sexe et région[14]	18
Figure 5 : survie relative classée par sexe, Belgique 2012-2016[14].....	18
Figure 6 : stratégies d'immunothérapie[24]	28
Figure 7 : expression des PD-1 / PD-L1 et mécanismes d'actions de leurs inhibiteurs dans l'immunothérapie du cancer[35]	36
Figure 8 : les cinq piliers de la gestion de la toxicité de l'immunothérapie	45
Tableau 1 : cancer du poumon : l'âge moyen lors du diagnostic, nombre de nouveaux cas diagnostiqués (N), taux d'incidence (standardisé monde) (WSR) en fonction du sexe et de la région, 2016.....	17
Tableau 2 : Types de CBNPC	19
Tableau 3 : Types de traitements en fonction de l'état de la tumeur	20
Tableau 4 : Biomarqueurs principaux utilisés dans les thérapies ciblées	25
Tableau 5 : Sous-catégories du CMH et rôles.....	30
Tableau 6 : Résumé des irAE en fonction système organique touché et le type de traitement	46
Tableau 7: Gestions thérapeutiques des toxicités.....	47
Tableau 8 : Classification TNM	59
Tableau 9 : Classification TNM	59
Tableau 10 : Classification TNM	59
Tableau 11 : Stades du cancer	60

Annexes

- Annexe 1 : 7^e édition de la classification TNM UICC
- Annexe 2 : Analyse Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude KEYNOTE 010
- Annexe 3 : Analyse Kaplan-Meier de la OS et PFS dans l'étude KEYNOTE 024

Annexe 1 : 7^e édition de la classification TNM UICC

La lettre T correspond à la taille de la tumeur principale et à son degré d'extension. Elle laisse place aux différentes classes :

Tableau 8 : Classification TNM

Classification	Critères
Tis	Carcinome in situ
T0	Absence de tumeur identifiable
T1	Taille de la tumeur : 2 cm ou moins entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie
T2	Taille de la tumeur : supérieure à 2 cm et inférieure à 5 cm
T3	Taille de la tumeur : supérieure à 5 cm
T4	Tumeur de toute taille qui envahit la paroi thoracique ou la peau
Tx	Évaluation non possible de la tumeur

La lettre N représente le degré d'atteinte des ganglions lymphatiques situés à proximité de la tumeur.

Tableau 9 : Classification TNM

Classification	Critères
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Nx	Envahissement loco-régional inconnu

La lettre M désigne toutes les autres tumeurs (métastases) induites par la propagation des cellules cancéreuses.

Tableau 10 : Classification TNM

Classification	Critères
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance
Mx	Évaluation non possible des métastases

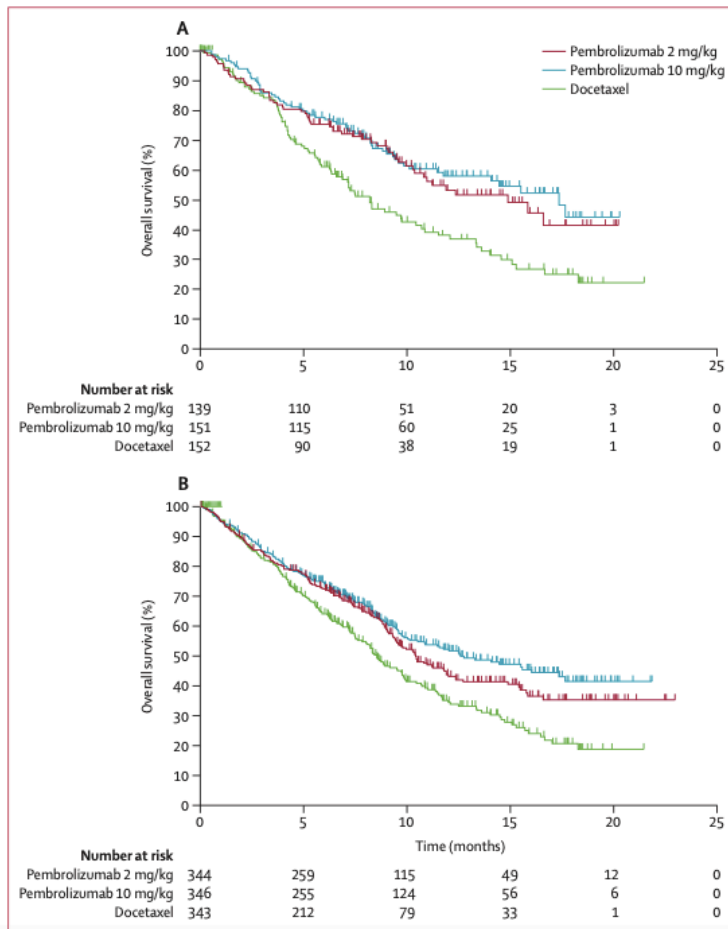
Un chiffre de 0 à 4 succède à chaque lettre afin de décrire la taille de la tumeur principale et le degré de propagation du cancer.

La combinaison TNM indique le stade atteint par la tumeur (entre I et IV)

Tableau 11 : Stades du cancer

Stades	TNM
0	TiS N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
IIIC	Tous les T N3 M0
IV	Tous les T tous les N M1

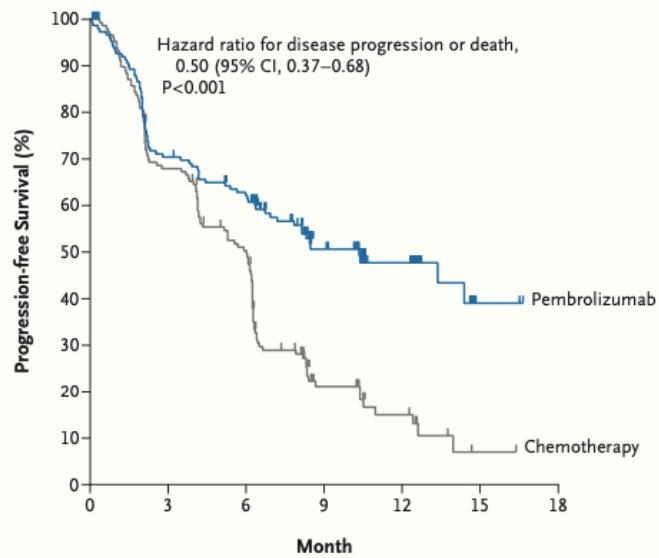
Annexe 2 : Analyse Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude KEYNOTE 010



A : Pour les patients avec une expression tumorale PD-L1 de 50 % ou plus.

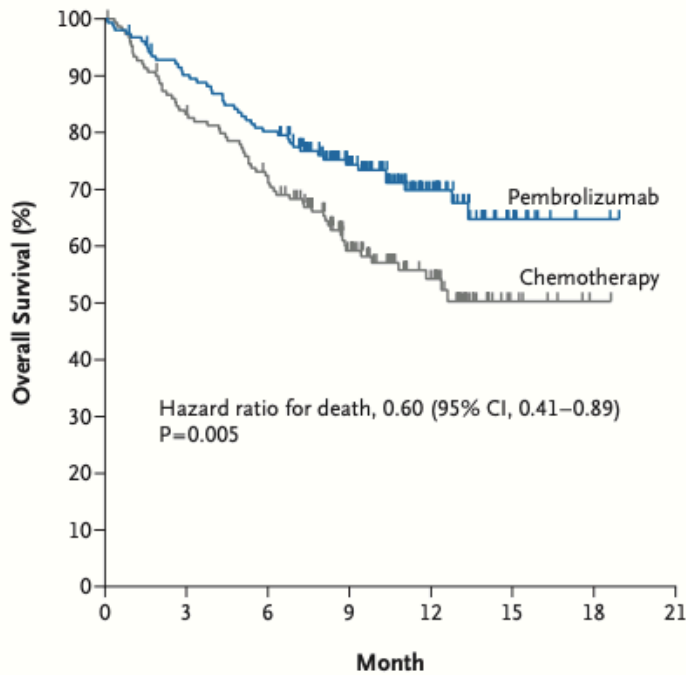
B : population totale

Annexe 3 : Analyse Kaplan-Meier de la OS et la PFS dans l'étude KEYNOTE 024



A : survie sans progression

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab	154	104	89	44	22	3	1
Chemotherapy	151	99	70	18	9	1	0



B : survie globale

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

Résumé

Le cancer du poumon est mondialement la cause la plus fréquente de mortalité due au cancer. En Belgique, il est responsable d'environ 23 % des décès annuels par cancer et est le 3^e pays où le cancer du poumon a été le plus mortel. Pendant longtemps, le traitement du cancer du poumon a été la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Cependant, la survie sur 5 ans reste très faible. L'immunothérapie, notamment les inhibiteurs de points de contrôle (ICI), fait son entrée ces dernières années et révolutionne l'arsenal thérapeutique du cancer pulmonaire (en particulier le cancer bronchique non à petites cellules CBNPC). Les ICI dont les anti-PDL-1/PD-1 agissent contre le cancer en modulant l'interaction entre les cellules immunitaires et les cellules tumorales. Ils deviennent rapidement une approche thérapeutique anticancéreuse très prometteuse qui produit des réponses antitumorales importantes avec des effets secondaires limités. Depuis 2015, la FDA a autorisé la mise sur le marché de plus de quatre ICI afin de cibler les PD-1, PDL-1 et CTLA-4. Cependant, même si les ICI ont montré des preuves d'efficacité, ils restent encore limités à des types de cancer bronchique spécifiques. Cette limitation peut s'expliquer par un phénomène de résistance, d'expression insuffisante et hétérogène de PD-1 dans le microenvironnement tumoral. Ce mémoire passe en revue les anciennes thérapies et leurs limitations dans le CBNPC. Ensuite, le rôle de la voie PD-1/PD-L1 dans l'échappement des cellules cancéreuses à l'immunité antitumorale et comment les ICI combattent cela. Enfin, les progrès actuels des essais cliniques, la combinaison des anciennes thérapies avec l'immunothérapie, la sécurité et l'avenir des ICI pour le CBNPC.

Abstract

Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. In Belgium, it is responsible for approximately 23% of annual cancer deaths and is the 3rd country where lung cancer has been the deadliest. For a long time, the treatment of lung cancer has been surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapies, however the 5-year survival rate remains very low. Immunotherapies, most especially immune checkpoint inhibitors (ICI), have made their debut in recent years and are revolutionizing the therapeutic landscape for lung cancer (especially NSCLC). ICIs, including anti-PDL-1/PD-1, act against cancer by modulating the interaction between immune cells and tumor cells. They are rapidly becoming a very promising anti-cancer therapeutic approach that produces significant anti-tumor responses with limited side effects. Since 2015, the FDA has approved more than four ICIs to target PD-1, PDL-1 and CTLA-4. However, even though the ICIs have shown evidence of efficacy, they are still limited to specific types of bronchial cancer. This limitation may be explained by a phenomenon of resistance, insufficient and heterogeneous expression of PD-1 in the tumor microenvironment. This thesis reviews past therapies and their limitations in NSCLC. Also, the role of the PD-1/PD-L1 pathway in the escape of cancer cells to anti-tumor immunity and how ICI counteract to this. Finally, current advances in clinical trials, the combination of older therapies with immunotherapy, the safety and future of ICIs for NSCLC.