

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة أمحمد بوقرة بومرداس

UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA DE BOUMERDES



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'Obtention du Diplôme de Master II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie et Santé

Spécialité : Biotechnologies et Pathologies Moléculaires

THEME

**Evaluation de l'expression de PD-L1 comme biomarqueur de réponse
au Nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules**

Réalisé par :

SADAoui Fatiha et CHERIFI Zhoor

Soutenu le : 18/11/20, devant le jury composé de :

Dr HAROUN.N	(MCB) UMBB	Présidente
Dr LECHKHAB.Y	(MCB) UMBB	Examinatrice
Dr MESSOUEDENE.D	(MCB/UMBB)	Promoteur

Année universitaire

2019/2020

Remerciements

Nous remercions tout d'abord la grâce de Dieu qui nous a donné la force et la patience nécessaires pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre gratitude envers les membres du jury :

*Au présidente du jury **Mme. HAROUN** pour son immense honneur en acceptant de présider ce jury.*

*A l'examinatrice **Mme. LECHKHAB** en acceptant d'évaluer notre étude.*

*A notre promoteur **Mr. MESSOUEDENE** pour son aide.*

Nous remercions toute la promotion de notre formation et de tous les enseignants qui ont contribué à l'acquisition de certaines de nos connaissances.

Enfin, nous remercions tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A mon père, **Rabah** l'homme de ma vie, mon précieux offre du dieu, merci papa pour tout tes sacrifices, merci de me soutenir et de m'encourager.*

*A ma mère, **Tourkia** la lumière de ma vie, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, merci pour ton courage et tes doua, merci mon adorable mère.*

J'espère qu'un jour je pourrais vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi que dieu vous vous bénisse et vous garde pour moi.

*A mes frères, **Mustapha** et **Oussama** Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A mon adorable petite sœur, **Meriem** je t'adore beaucoup.*

*A ma chère sœur, **Bouchra** je ne pourrais jamais assez te remercie pour ta présence, ton soutien, merci d'être à mes côtés dans une période importante de ma vie Je t'adore.*

*A ma très chère cousine et son mari et ses enfants **Hamoud**, **Siradj**, **Israa**, **Mohamed**, qui n'ont cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu vous protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

A mes grand-mère, mes oncles et mes tantes. Que dieu leurs donne une longue et joyeuse vie.

A la mémoire de mes grands-parents.

A tous mes cousins, mes voisins, merci pour leurs amours et leurs encouragements.

*A mes meilleures amies , **Nada** ,**Chahra**, **Samira** , **Meriem** , **Manel** , **Rania** , **Ahlam** , **Sarah** , **Lamia** , **Hadjer** , **Lina** , **Houria** ,**Selma** , **Souhila**, **Hanane**, **Chourouk** avec qui j'ai partagé des moments de ma vie inoubliable , merci pour tous que vous avez fait pour moi. Je vous souhaite le bonheur et la réussite.*

*A tous ma famille **SADAOUI** et **SAHRAOUI**.*

A tous les amis qui j'ai connu jusqu'à maintenant.

*A mon binôme **Zhoor** et sa famille, merci pour cette expérience.*

*A tous mes collègues de spécialité **BPM**.*

MERCI A TOUS.

FATIHA

Dédicace

Je dédie ce travail

_ A la première qui a prononcé son nom dans ma langue, ainsi mon cœur bat à celle qui m'a donné l'espoir. À celle qui m'a donné sa vie, A celle qui éclairé la voie pour nous et sa été pour nous l'idéal à qui si je lui donne ma vie ne lui suffira pas. À ma bien aimée maman, que dieu te garde pour nous.

*_ A ceux qui vivent au plus profond de mon cœur et était derrière chaque pas que je fais sur le chemin de la connaissance, à celui qui m'a élevé sur l'honnêteté et la sincérité à celui qui m'a appris à me tenir debout face aux difficultés, à mon cher père **Mohamed**.*

*_ Aux filles de mon cœur, à celles qui m'ont soutenu tout au long de ma vie, mes chères sœurs, **Meriem, Hanane, Aya, Assia** merci de tout mon cœur, je vous aime beaucoup*

*_ À mon seul frère, mon frère bien-aimé, **Abd ALRAZEK** je t'aime beaucoup*

*_ À ceux avec qui nous avons marché ensemble pendant que nous ouvrons ensemble la voue vers le succès à ceux avec qui j'ai vécu des moments inoubliable. **Chahira, Lynda, Sabrina** .*

*_ À celui qui a partagé avec moi la peine de préparer ce travail, ma binôme **Fatiha** Merci pour tous.*

_ A tous ceux qui se réjouissent de mon bonheur et pleurent pour ma récompense à mes chères grands mère et grands père maternel et paternel, à mes oncles, mes tantes mes cousins et cousines.

*_ Et à tous mes collègues de spécialité **BPM***

*_ A tous ma famille **CHERIFI***

_A tous ceux qui de loin ou de près m'ont aidé à arriver à ce stade, je vous dédie ce travail.

Merci à tous

ZHOOR

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	----------

Partie I: Partie Bibliographique

Chapitre I: Anatomie et histologie des poumons

I.1. Anatomie	3
I.1.1. Le poumon droit	3
I.1.2. Le poumon gauche	3
I.2. Histologie	6
I.2.1. Les bronches	6
I.2.2. Les alvéoles	7
I.2.3. La plèvre	8
I.3. Rôle des poumons	8

Chapitre II: Cancer bronchique

II.1. Définition	9
II.2. Epidémiologie	9
II.2.1. Dans le monde	9
II.2.2. En Algérie	9
II.3. Facteurs de risque de cancer bronchique	10
II.3.1. Tabagisme	10
II.3.2. Expositions professionnelles	11
II.3.3. Pollution atmosphérique	11
II.3.4. Pathologies pulmonaires préexistants	12
II.3.5. Susceptibilité génétique	12
II.3.5.1. Cytochrome P450	12

II.3.5.2. Glutathione-S-transférases	13
II.3.5.3. <i>NAT1</i> et <i>NAT2</i>	13
II.4. Classification anatomopathologique de cancer bronchique	13
II.4.1. Cancer bronchique non à petites cellules	14
II.4.1.1. Adénocarcinome	14
II.4.1.2. Carcinome épidermoïde	15
II.4.1.3. Carcinome bronchique à grandes cellules	17
II.4.2. Cancer bronchique à petites cellules	18
II.5. Classification histo-pronostique du cancer bronchique	19
II.5.1. Classification TNM	19
II.5.2. Stades cliniques en fonction du TNM	19
II.6. Diagnostic	20
II.6.1. Signes cliniques	20
II.6.2. Imagerie	20
II.6.2.1. Radiographie du thorax	21
II.6.2.2. Tomodensitométrie thoracique avec coupes hépatiques et surrenaliennes	21
II.6.2.3. Tomographie par émission de positons au ¹⁸ F DG	21
II.6.2.4. Scintigraphie osseuse	21
II.6.2.5. TDM Cérébrale ou IRM cérébrale	21
II.6.2.6. Endoscopie bronchique	21
II.7. Traitement	22
II.7.1. La chirurgie	22
II.7.2. La radiothérapie	22
II.7.3. La chimiothérapie	23
II.7.4. Thérapies moléculaires ciblées	23

II.7.4.1. Thérapies ciblées anti-EGFR	23
II.7.4.1.1. Les anticorps monoclonaux	23
II.7.4.1.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase... ..	24
II.7.4.2. Thérapies ciblées anti-ALK	24
II.7.4.3. Autres thérapies ciblées	24
II.7.4.3.1. Thérapies ciblant les tumeurs <i>KRAS</i> mutées	24
II.7.4.3.1.1. Les inhibiteurs de la farnesyl transférase	24
II.7.4.3.1.2. Les inhibiteurs de MEK	24
II.7.4.3.1.3. Les inhibiteurs de mToR.....	24
II.7.4.3.2. Thérapies ciblant les tumeurs <i>BRAF</i> mutées	25
II.7.4.3.3. Thérapies ciblant les tumeurs <i>HER2</i> mutées	25

Chapitre III: Immunothérapie dans le traitement du cancer bronchique

III.1. Généralités.....	26
III.2. Physiopathologie des inhibiteurs des points des contrôles immunitaires	27
III.3. L'axe PD-1/PDL-1 dans la réponse immunitaire	29
III.4. Mécanisme d'action des anti PD-1 et anti PDL-1	30
III.5. Anticorps dirigé contre PD-1 et PDL-1 dans le CBNPC	31
III.5.1. Anticorps anti PD-1	31
III.5.2. Anticorps anti PDL-1	31
III.6. Expression de PDL-1	32

Partie II: Partie Synthèse

Chapitre IV: Méthodes

IV. 1. Objectif	33
IV.2. Méthodes	33
IV.2.1. Immunohistochimie	33
IV.2.2. Méthode de détermination du statut PD-L1	33

IV. 2.1. Phase pré-analytique	33
IV. 2.2. Phase Analytique	33

Chapitre V: Résultats et discussion

V. 1. Caractéristiques initiales des études	34
V. 2. Résultat	36
V. 3. Discussion.....	44
V.3.1. Efficacité de nivolumab.....	44
V. 3.1.1.Survie globale.....	44
V. 3.1.2.Survie Sans Progression	44
V. 3. 2. Expression de PD-L1	44
V. 3. 3. Effets secondaires	54
V. 3. 4. Mutations de <i>KRAS</i> et <i>EGFR</i>	46
Conclusion et Perspectives	47
Références bibliographiques	48
Liste des annexes	60

Liste des abréviations

AC: Anticorps

ADCC: Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

BRAF: B-Raf proto-Oncogene

BPCO: Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

CBP: Cancers Broncho-pulmonaires

CBPC: Cancers Bronchique à Petites Cellules

CBNPC: Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyt Antigen 4

CYP450: Cytochrome p450

DC: Cellules Dendritiques

EGFR: Epidermal Growth Factor

GST: Glutathion S Transférases

HAP: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IARC: International Agency For Research on Cancer

IgA: Immunoglobulines A

IgG4: Immunoglobulines G4

IgG1K: Immunoglobulines G1K

IHC: Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog

LB: Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTCD8+ : Lymphocyte T CD8+

LTCD4+ : Lymphocyte T CD4+

MEK : MAPK-ERK Kinase

MET : Mesenchymat-epitheliale-transition factor

NAT 1 : N-Acetyltransferase 1

NAT 2 : N-Acetyltransferase 2

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD-1 : Programmed Death 1

PD-L1 : Programmed Death Ligand 1

PD-L2 : Programmed Death Ligand 2

PI3K-AKT : Phosphoinositide 3-Kinase-Protein kinase B

PTBA : Ponctions Trans-Bronchiques à l'aiguille fine

RET : Rearrangement during tranfection

ROS1 : Reactive Oxygen Species 1

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TCR : T-Cell Receptor

TDM : Tomo-Densito-Métrie

TEPFDG : Tomographie par émission de Positions au fluoro-désoxy-glucose

TNM : Taille Envahissement Métastase

Listes des figures

Figure 1: Anatomie des poumons	4
Figure 2: La segmentation de la bronche et de l'alvéole	5
Figure 3: Structure de l'épithélium des voies respiratoires	7
Figure 4: Différents sous-types architecturaux des adénocarcinomes pulmonaires (HES, x200 A et B, x900 C et x100 D)	15
Figure 5: Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant	16
Figure 6: Carcinomes à grandes cellules (HES, ×400)	17
Figure 7 : Carcinome à petites cellules (HES, ×400)	18
Figure 8 : Mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse	26
Figure 9 : Le cycle Cancer-Immunité	27
Figure 10 : Les points de contrôle immunitaire	28
Figure 11 : La voie PD-1/PD-L1	29
Figure 12 : Mécanisme de l'axe PD-1/PD-L1 dans la résistance immunitaire	30
Figure 13 : Mécanisme d'action des AC anti PD-1 et anti PD-L1.....	31
Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale de l'essai CheckMate 017...	36
Figure 15 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression de l'essai CheckMate 017	37
Figure 16 : Survie globale et sans progression en fonction du statut PD-L1 des cellules tumorales CheckMate 017.....	37
Figure 17 : Courbe de survie globale de l'essai CheckMate 057	38
Figure 18 : Courbe de survie sans progression de l'essai CheckMate 057	39
Figure 19 : Survie globale selon le seuil de PD-L1 de 1%, 5%,10% pour le Nivolumab et le Docétaxel dans l'essai CheckMate 057	39

Figure 20 : Survie sans progression selon le seuil de PD-L1 de 1%, 5%,10% pour le Nivolumab et le Docétaxel dans l’essai CheckMate 057 **40**

Figure 21 : Survie globale selon le niveau d’expression PD-L1 (supérieur ou non à 5%) **41**

Figure 22 : Survie globale à 18 mois selon le niveau d’expression PD-L1 (supérieur ou non à 10%) : Survie sans progression selon le niveau d’expression PD-L1 (supérieur ou inférieur à 5%) **42**

Figure 24 : Survie sans progression selon le niveau d’expression PD-L1 (supérieur ou inférieur à10%)..... **42**

Liste des Tableaux

Tableau I : Les stades cliniques en fonction du TNM 8ème édition	19
Tableau II : Caractéristiques initiales des trois essais du traitement anti-PD-1 des CBNPC avec Nivolumab	35
Tableau III : Principaux résultats des trois essais sur la SG et la SSP du traitement aux Nivolumab.....	44

Résumé

Le cancer bronchique est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde, avec 1.6 millions de nouveaux cas par an.

L'immunothérapie fait partie des nouvelles options de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), dont l'un des principaux marqueurs pronostiques est l'expression tumorale de PD-L1. Cette étude présente des données de vie réelle issues de la pratique clinique du Nivolumab, et leur corrélation à l'expression de PD-L1.

Cette étude rétrospective fait sur des patients suivi pour un CBNPC de stade avancé et qui avaient reçu un traitement par Nivolumab. Une analyse immunohistochimique était conduite pour déterminer le taux de PD-L1.

Les résultats obtenus sont les suivants pour les trois études par ordre, les patients traités par Nivolumab pouvaient avoir un bénéfice significatif de survie, en termes de SSP et de SG, indépendamment du niveau d'expression tumorale de PD-L1. Une association prédictive entre l'expression tumorale de PD-L1 est le bénéfice du traitement par Nivolumab et l'expression PD-L1 au seuil de 5% était un facteur de bon pronostic de réponse au Nivolumab en termes de survie globale, sans influence sur la survie sans progression, l'expression PD-L1, est donc uniquement un marqueur pronostique.

Mots clés : cancer bronchique, immunothérapie, Nivolumab, PD-L1.

Abstract

Lung cancer is one of the most common cancers in the world, with 1.6 million new cases per year.

Immunotherapy is one of the new treatment options for non-small cell lung cancer (NSCLC), one of the main prognostic markers of which is tumor expression of PD-L1. This study presents real-life data from the clinical practice of Nivolumab, and their correlation to PD-L1 expression.

This work is retrospective studie including patients followed for advanced stage NSCLC who had received treatment with Nivolumab. Immunohistochemical analysis was conducted to dertermine the rate of PD-L1.

The results obtained are as follows for the three studies in order, patients treated with Nivolumab could have a significant survival benefit, in terms of progression-free survival and overall survival, regardless of the level of tumor expression of PD-L1. A predictive association between tumor PD-L1 expression is the benefit of treatment with Nivolumab and PD-L1 expression at the 5% was a good prognostic factor of response to Nivolumab in terms of overall survival, without influence on progression-free survival, PD-L1 expression, is only a prognostic marker.

Key words : lung cancer, Immunotherapy, Nivolumab, PD-L1.

الملخص

يعد سرطان الشعب الهوائية من أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في العالم ، حيث توجد 1.6 مليون حالة جديدة كل عام.

يعد العلاج المناعي أحد خيارات العلاج الجديدة لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة.

وهو أحد العلامات الإنذارية الرئيسية التي تعبر عن الورم .

تقدم هذه الدراسة بيانات واقعية من الممارسة السريرية لـ Nivolumab ، وارتباطها بتعبير PD-L1.

يعتمد هذا العمل على دراسات بأثر رجعي بما في ذلك المرضى الذين تمت متابعتهم للمرحلة المتقدمة من CBNPC الذين

تلقوا العلاج باستخدام Nivolumab.

تم إجراء مزيد من التحليل الكيميائي المناعي عندما لم يكن مستوى PD-L1 متاحاً بالفعل.

. النتائج التي تم الحصول عليها هي كما يلي للدراسات الثلاث بالترتيب، والمرضى الذين يعالجون مع Nivolumab يمكن

أن يكون لها اثر كبير على البقاء على قيد الحياة، والتعبير PD-L1 في 5 عتبة كان عامل من الاستجابة الجيدة لاستجابة

بNivolumab من حيث البقاء على قيد الحياة، دون تأثير على البقاء على قيد الحياة دون التقدم.

الكلمات المفتاحية

سرطان الشعب الهوائية، العلاج المناعي، PD-L1، Nivolumab.

Introduction

Introduction

Le cancer bronchique représente un véritable problème de santé publique mondiale, il s'agit du premier cancer par incidence et mortalité **(Danel et al., 2013)**.

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont des tumeurs malignes développées aux dépens des structures bronchiques et/ou plus rarement du parenchyme pulmonaire. Ils peuvent être primitifs ou secondaires **(Amiel et al., 1976)**.

Sur le plan histologique, on distingue 2 types principaux du cancer bronchique : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui représentent 15% des cas et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent plus de 80% des cas **(Cruz et al., 2011)**. Les CBNPC peuvent adopter une architecture épidermoïde (les carcinomes épidermoïdes), glandulaire (les adénocarcinomes) ou indifférenciée (les carcinomes à grandes cellules) **(Cortot et Soria, 2008)**. Ces deux entités du CBP ont des caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostiques différentes **(Cruz et al., 2011)**.

Les facteurs de risque les plus retrouvés sont le tabagisme (actif ou passif) et l'exposition antérieure à des produits toxiques tels que l'amiante et le radon... **(Boffetta et al., 1999)**.

Le diagnostic des cancers bronchiques est souvent fait à un stade tardif devant des signes respiratoires peu spécifiques chez un adulte le plus souvent tabagique. Il repose essentiellement sur l'imagerie et la fibroscopie bronchique qui permettent de réaliser des biopsies afin de déterminer le type histologique **(Danel et al., 2013)**.

Le traitement des CBP repose sur la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux anticancéreux (la chimiothérapie, les thérapies moléculaires ciblées et l'immunothérapie) **(Trédaniel, J. 2004)**.

Les cellules tumorales emploient de nombreuses voies pour assurer leur prolifération, notamment l'échappement à la réponse immunitaire cellulaire via la désactivation des lymphocytes. Ces derniers expriment à leur surface des protéines servant de point d'ancrage aux cellules tumorales, appelées « points de contrôles immunitaires, parmi lesquels on retient principalement cytotoxique T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) et programmed death (PD-1). A l'inverse, on retrouve programmed death ligand 1 (PD-L1) à la surface des cellules

Introduction

tumorales. L'immunothérapie consiste à l'injection d'anticorps ciblant ces différentes protéines afin de restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale (**Pardoll, 2012 ; Hendriks et Besse, 2018**).

L'immunothérapie par inhibition des checkpoints de l'immunité fait désormais partie intégrante de la stratégie thérapeutique des CBNPC (**Reck et al., 2016**). L'immunothérapie consiste à l'injection d'anticorps ciblant ces différentes protéines afin de restaurer la réponse immunitaire anti-tumorale (**Pardoll, 2012 ; Reck et al., 2016**). Son efficacité a d'abord été prouvée pour le traitement du mélanome métastatique (**McDermott et al., 2013**), puis du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (**Brahmer et al., 2015 ; Borghaei et al., 2015**).

L'expression tumorale de PD-L1 est classiquement utilisée comme marqueur de pronostic de l'efficacité clinique de l'immunothérapie (**Brahmer et al., 2015 ; Borghaei et al., 2015**).

L'objectif de notre travail est de réaliser une synthèse comparative sur l'évaluation de l'expression de PD-L1 comme biomarqueur de réponse au Nivolumab un anti-PD1 chez les patients atteints par le cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé.

Partie I: Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie et histologie des poumons

I. Anatomie et histologie des poumons

I.1. Anatomie

Le poumon est un organe de la respiration, qui joue également un rôle important dans l'épuration et la protection de l'organisme vis-à-vis de l'environnement avec lequel il est en contact aérien permanent (**Rice et al., 1955**). Il existe deux poumons, gauche et droit occupant la majeure partie de la cage thoracique et ils sont séparés l'un de l'autre par un espace appelé le médiastin (**fig.1**).

I.1.1. Le poumon droit

Il se compose de trois lobes marqués par la présence de deux scissures (la scissure oblique et horizontale) (**fig.1**).

- **Le lobe supérieur:** constitué d'un segment apical ; un segment postérieur et un segment antérieur.

- **Le lobe moyen:** se compose d'un segment médio-basal et latéral.

- **Le lobe inférieur :** possède un segment supérieur ; baso-postérieur et baso-antérieur.

Il présente trois faces et trois bords :

- La face externe répond à la paroi thoracique;

- La face médiastinale présente le hile dont le recouvrement pleural se poursuit vers le bas par le ligament triangulaire oblique en bas et en arrière;

- La base répond à la coupole diaphragmatique droite (**Ramé et Thérands, 2009**).

I.1.2. Le poumon gauche

Il n'en possède que deux lobes par une scissure très oblique :

- **Le lobe supérieur :** composé d'un segment postéro-apical ; antérieur ; linguale supérieur et linguale inférieur.

- **Le lobe inférieur :** constitué par un segment baso-supérieur ; baso-latéral ; baso-médio-antérieur.

Il présente trois faces et trois bords :

- La face externe répond à la paroi thoracique;

- La face médiastinale présente le hile qui se dirige vers le bas mais moins oblique en arrière qu'à droite, refoulé en avant par l'aorte. En avant du hile, il existe une dépression plus marquée répondant spécialement au ventricule gauche;
- la base est un peu moins étendue qu'à droite mais descend plus bas (**Ramé et Thérands, 2009**).

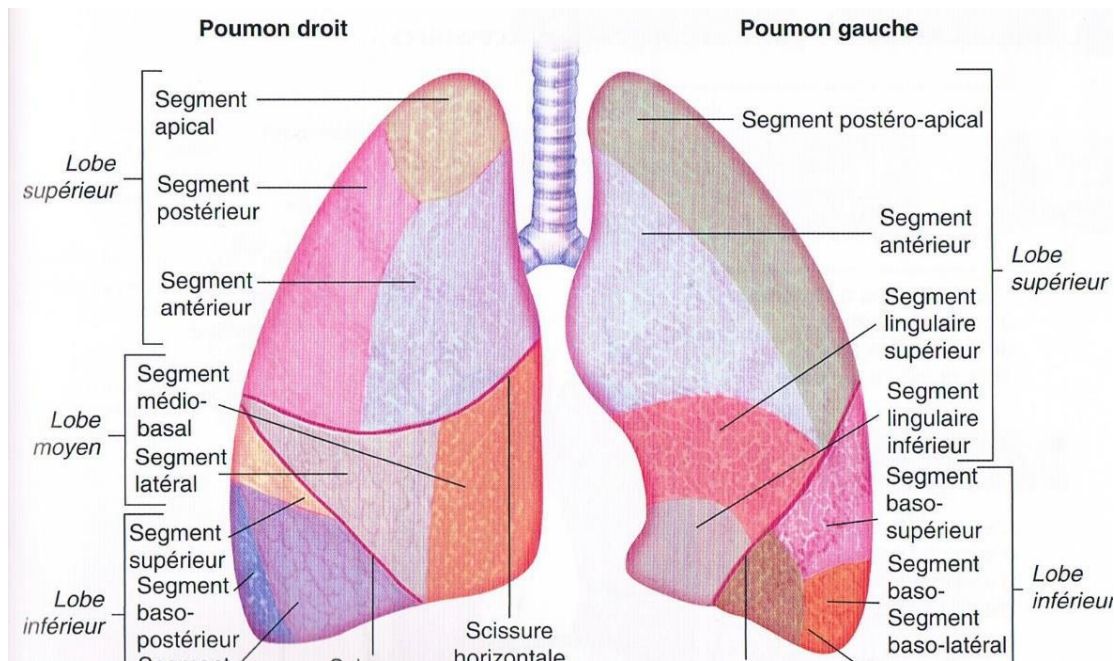


Figure 1 : Anatomie des poumons (**Ramé et Thérands, 2009**).

Chaque poumon est formé par la juxtaposition des éléments de petite dimension, les lobules pulmonaires. Chacun d'eux représente en quelque sorte un poumon en miniature : il reçoit, en effet, une bronchiole, une artériole pulmonaire, et donne naissance à des veinules pulmonaires (**Lacombe, 2000**).

Les lobules sont constitués alors de la façon suivante :

I.1.2.1. Les bronches

Les bronches souches droite et gauche sont formées par la division de la trachée. Chacune chemine obliquement dans le médiastin et pénètre respectivement dans le poumon droit et gauche par le hile pulmonaire. Les bronches souches se divisent en bronches lobaires, une pour chaque lobe pulmonaire (**fig.2**)

Elles donnent naissance aux bronches segmentaires qui se ramifient en bronches de plus en plus petites d'où la naissance des bronchioles, qui pénètrent dans les lobules pulmonaires qu'on appelle les bronchioles terminales (**Elaine, 2008**).

La zone respiratoire commence à l'endroit où les bronchioles terminales se trouvent, dans la zone de prolongement des conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles (150 à 400 millions d'alvéoles dans chaque poumon) (**Elaine, 2008**).

I.1.2.2. Les alvéoles

L'alvéole a une paroi fine, contenant les capillaires pulmonaires et constitue la barrière air-sang. Chaque alvéole limite un volume de 250 μ m de diamètre lorsqu'il est gonflé. La plupart des alvéoles s'ouvrent dans un sac alvéolaire, quelques-uns débouchent directement dans une bronchiole respiratoire. Des alvéoles voisins communiquent par des orifices de 1 à 12 μ m de diamètre appelés les pores de kohn (**Elaine, 2008**).

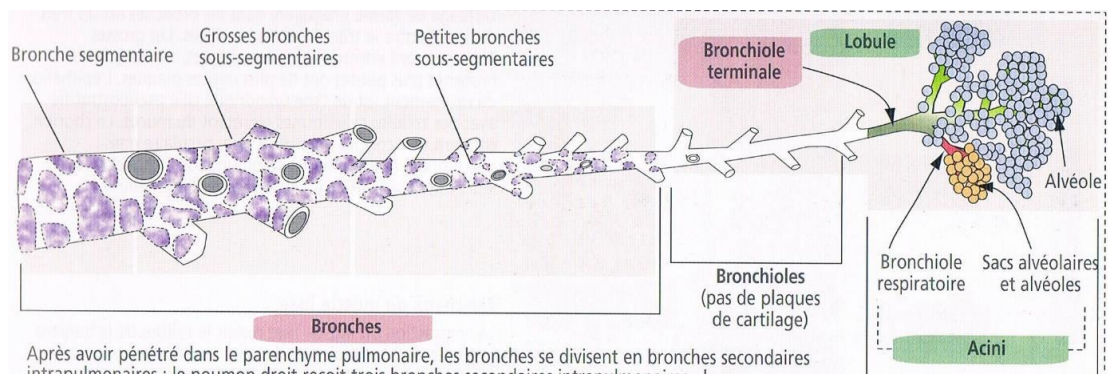


Figure 2 : La segmentation de la bronche et de l'alvéole (**Kierszenbaum, 2006**).

I.2. Histologie

Une coupe histologique du poumon montre les bronches, les bronchioles, les alvéoles, et la surface externe formée par la plèvre (**Alan et James, 2006**).

I.2.1. Les bronches

Formées de :

- un épithélium cylindrique cilié pseudo-stratifié;
- un chorion de tissu conjonctif abritant un nombre varié de glandes séromuqueuses;
- du muscle lisse en quantité variée, associé à du tissu élastique disposés en bandes longitudinales;
- des anneaux cartilagineux incomplets en proportion variée (**Alan et James, 2006**).

On trouve plusieurs types cellulaires à l'intérieur de cet épithélium qui sont : des cellules épithéliales ciliées, des cellules caliciformes et des cellules basales et des cellules neuroendocrines (**Alan et James, 2006**).

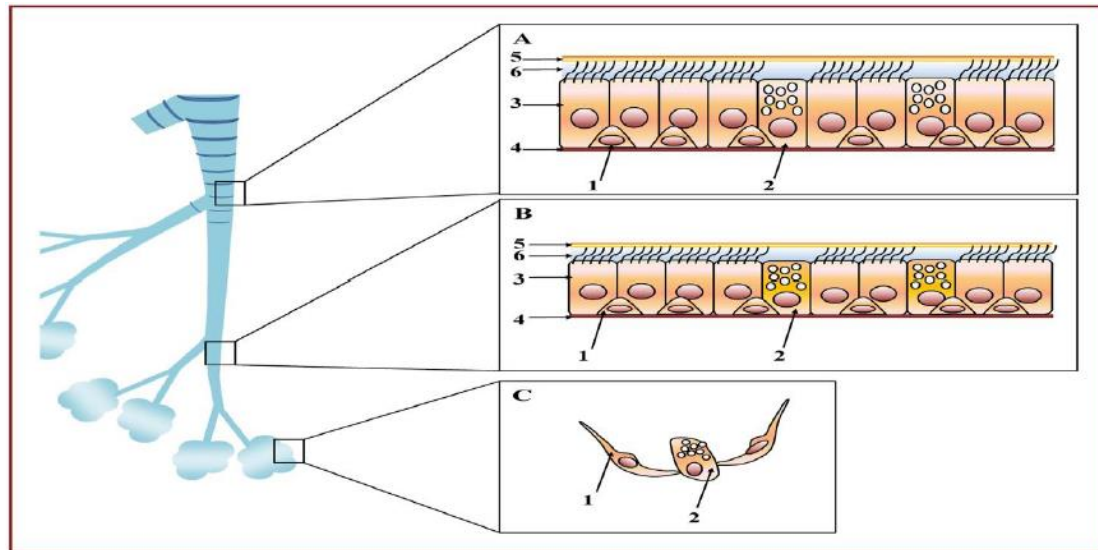
La paroi des bronches contient du muscle lisse, du tissu lymphoïde et des glandes séromuqueuses (**Alan et James, 2006**). La paroi bronchique comporte du Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses (MALT). Des lymphocytes et des plasmocytes d'IgA se disposent au contact des glandes bronchiques (**Alan et James, 2006**).

Les bronchioles ont la même structure que la bronche avec l'absence de glande séromuqueuse. En revanche, il apparait un nouvel élément : la cellule de Clara. Ces dernières ne sont ni ciliées, ni mucisécrétantes ; elles prédominent dans les bronchioles terminales. Le réticulum endoplasmique lisse est abondant et les mitochondries sont nombreuses sous la face luminale (**Alan et James, 2006**).

I.2.2. Les alvéoles

Les cellules présentes dans les alvéoles sont : (**fig.3**).

- Les pneumocytes de type 1 qui sont des cellules très aplaties adaptées aux échanges gazeux;
- Les pneumocytes de type 2 responsables de la synthèse de surfactant, revêtant la membrane basale;
- Les macrophages alvéolaires qui renferment du matériel phagocyté, en particulier des particules de carbone;
- Le tissu élastique est un constituant essentiel de la paroi alvéolaire (**Amiel et al., 1976**).



A : 1-cellules basales, 2-cellules caliciformes, 3-cellules ciliées, 4-membrane basale.5-6-mucus. **B** : 1-cellules basales, 2-cellules de Clara, 3-cellules cilié. **C** : 1-pneumocytes de type I, 2-pneumocytes de type II

Figure 3 : Structure de l'épithélium des voies respiratoires (Adam et al., 2013).

I.2.3. La plèvre

Elle correspond à la surface interne de la cavité thoracique et externe des poumons. Elles sont lisses et glissent l'une sur l'autre grâce à une petite quantité de liquide lubrifiant. La plèvre viscérale est la surface externe du poumon, elle comporte cinq couches :

- une couche externe de cellules mésothéliales;
- une fine bande de tissu conjonctif lâche;
- une couche externe irrégulière de fibres élastiques;
- une bande interne de tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux lymphatiques, des vaisseaux sanguins et des fibres nerveux, ainsi que des cellules musculaires lisses;
- une bande nette de fibres élastiques courtes (Alan et James, 2006).

I.3. Rôle du poumon

L'appareil respiratoire a pour rôle de fournir de l'oxygène au sang et d'expulser du corps des déchets gazeux, constitués principalement de gaz carbonique .Ces échanges gazeux ont lieux au niveau des poumons (**McKinley et al., 2014**).

Chapitre II: Le cancer bronchique

II.1. Définition

Le cancer du poumon, une maladie causée par le développement désordonné de cellules anormales dans les poumons. Ces cellules anormales, dites cancéreuses, n'accomplissent plus les fonctions de cellules normales. Au contraire, elles se multiplient et détruisent les tissus sains du poumon (**Amiel et al., 1976**).

II.2. Epidémiologie

II.2.1. Dans le monde

Selon le rapport de l'**International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2017**, le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. En 2012, 1,8 millions nouveaux cas estimés ont été diagnostiqués (12,9% des nouveaux cancers) dont 58% dans les pays en voie de développement. Il reste le 1er cancer dans le monde avec 1,20 millions de nouveaux cas (16,7% des nouveaux cancers) et il représente aussi la 1ère cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 millions de décès estimés en 2012 (19,4% des décès par cancer).

II.2.2. En Algérie

Dans notre pays, environ 30000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec une augmentation de 50%. Du nombre de personnes atteintes entre 1986 et 2000, et 3399 nouveaux cas ont été enregistrés en 2003 dans la région Centre, avec un sex-ratio égale à 0.92 (**Hammouda et al., 2003**).

Le cancer du poumon occupe la première place chez l'homme, il représente 15 %. Des cancers masculins suivis du cancer colorectal et de la vessie. Tandis que chez la femme le cancer du sein se place au premier rang, suivi du cancer colorectal, du col de l'utérus et de la thyroïde (**Hammouda et al., 2003**).

Une classification rigoureuse des cancers les plus fréquemment recensés dans la population de l'Ouest Algérien, a permis de classer le cancer du poumon en 2ème position avec 10.9% chez les deux sexes. Il occupe la première position chez les hommes avec 23.4 % tandis qu'il occupe le 11ème rang chez les femmes avec 1.1 % et se trouve largement devancé par le cancer du sein avec 55.5% (**Fouatih et al., 2012**).

II.3. Facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire

La plupart des causes du cancer bronchique sont environnementales, mais il existe des facteurs de susceptibilité et de variations individuelles aux carcinogènes pulmonaires. Les principaux facteurs de risque sont **(Doll et Hill, 1952)**.

II.3.1. Tabagisme

L'effet carcinogénétique du tabac a été mis en évidence dans des études épidémiologiques dès 1950. Le tabac est classé comme substance carcinogénétique par des autorités publiques depuis les années 1960 **(Doll et Hill, 1952)**.

✓ Tabagisme actif:

Le tabagisme actif est la première cause de cancer bronchique qui explique à lui seul 85% des cancers bronchique chez la femme et 70% chez l'homme **(Turpin et Bonneterre, 2013)**. Les fumeurs ont un risque de développer un cancer du poumon 20 fois plus élevé que les non fumeurs. La durée du tabagisme, le nombre de cigarettes fumées chaque jour et l'âge de début du tabagisme sont des survenues d'un cancer bronchique **(Peto, 1986)**. Ce risque est important lorsque la consommation du tabac est 20 paquets /années (= nombre de cigarettes par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme) **(Peto, 1986)**.

✓ Tabagisme passif:

Le tabagisme passif expose également à un risque accrue de CBP, l'exposition passive au tabac est responsable de plus de 26% des CBP chez les patients non fumeurs **(Hackshaw et al., 1997)**. La fumée secondaire contient des concentrations en carcinogènes (exemple: nitrosamines, benzopyrène) et autres toxiques plus élevée que dans la fumée principale **(Peto, 1986)**.

II.3.2. Expositions professionnelles

L'exposition à des carcinogènes d'origine professionnelle est un autre facteur de risque du CBP **(Shields, 2002)**.

✓ L'amiante

L'amiante est une fibre naturelle utilisée dans l'industrie pour ses propriétés d'isolation thermique et de résistance. Elle représente le risque professionnel le plus fréquent. L'amiante a été utilisé dans les matériaux de construction et de nombreuses industries. Le rôle carcinogène de l'amiante a été reconnu dès les années 1950 par Richard Doll (**Knox et al., 1968**). Les effets de l'amiante vont venir s'ajouter à ceux du tabac (**Hammond, 1968**).

✓ Le radon

Le radon est un carcinogène reconnu dans différents pays. Il s'agit d'un gaz radioactif qui reste la source principale de radioactivité dans le monde. Il est formé à partir du radium au cours de la dégradation de l'uranium, qui par inhalation provoque des pathologies pulmonaires. Le radon est un émetteur de rayon α , hautement énergétique capable de provoquer de graves lésions de l'ADN de cellules de l'épithélium respiratoire. L'exposition au radon touche les mineurs mais aussi les particuliers au sein même de leur habitation (**Pershagen et al., 1994**).

II.3.3. Pollution atmosphérique

Elle peut être aussi responsable d'une petite proportion des cancers bronchiques (1 à 2 %). En effet les cancérigènes présents dans l'air même en faible concentration peuvent être des facteurs de risque pour le développement d'un cancer bronchique (**Dool et al., 2004**).

On trouve les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) provenant de la combustion du fuel fossiles utilisés pour le chauffage ou les transports ainsi que des métaux tels que l'arsenic, le chrome et le nickel (**Dool et al., 2004**). La responsabilité de l'apparition de cancer bronchique pourrait aussi être due à la présence d'usine dégageant des fumées toxiques (**Bessö et al., 2003**).

II.3.4. Pathologies pulmonaires préexistantes

De nombreuses maladies respiratoires, qu'elles soient de types obstructifs ou restrictifs, ont été associées à un risque accru de cancer du poumon. La plus fréquente est la

broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (**Tockman, 1994**). Tockman et al. (1994) l'ont démontré, à consommation tabagique égale, les patients atteints d'une BPCO ont un risque relatif significativement plus important de développer un cancer du poumon, quel que soit le type histopathologique de celui-ci (**Tockman, 1994**).

D'autres auteurs comme Alavanja et al. (1992) ont trouvé un risque plus élevé de cancer bronchique pour des patientes non fumeuses atteintes d'asthme, de pneumonies, d'emphysème ou de la tuberculose (**Alavanja et al., 1992**).

II.3.5. Susceptibilité génétique

Il est actuellement admis que l'exposition chronique aux carcinogènes de la fumée de cigarette induit l'accumulation d'altération génétiques et épigénétiques au niveau de gènes clés de la tumorigénèse, conduisant à l'émergence de lésions bronchiques néoplasiques (**Lippman et al., 2001**). Il existe en effet des gènes de prédisposition à la transformation maligne (**Shields, 2002**).

Les premiers travaux dans le domaine de la génétique du cancer du poumon ont porté sur l'utilisation de gènes candidats pour l'identification des mutations qui ont conféré un risque accru de cancer du poumon (**Marshall et Christiani, 2013**). Exemple de ces variantes génétiques particulières, qui ont montré un certain rôle dans le risque génétique de cancer du poumon :

II.3.5.1. Cytochrome p450

Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1): Diverses métaboliques sont impliquées dans la bioactivation et la détoxification des substances carcinogènes (**Marshall et Christiani, 2013**). *CYP1A1* est un gène de la phase I qui est impliqué dans le métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques (**Van Den Broeck, 2009**). *CYP1A1* est fortement exprimé dans le tissu pulmonaire normale des fumeurs, mais pas des non fumeurs, et l'expression diminue au fil du temps chez les anciens fumeurs (**Marshall et Christiani, 2013**). Plusieurs polymorphismes peuvent moduler l'activité enzymatique et influencer le risque de cancer du poumon (**Wu et al., 2004 ; Vineis et al., 2003 ; Song et al., 2001**).

II.3.5.2. Glutathione-S-Transferases

Glutathione-S-Transferase M1 (GSTM1) : est un enzyme de phase II qui permet la conjugaison de substances électrophiles susceptibles de former des adduits à l'ADN avec des molécules de glutathions pour créer des composés hydrophiles moins réactifs pouvant être excrétés dans les urines (McWilliams et al., 1995). La mutation nulle (délétion homozygote) dans *GSTM1* a été associée à une augmentation des adduits d'ADN dans les tissus pulmonaires (Lee et al., 2010 ; McWilliams et al., 1995).

Glutathione-S-Transferase P1 (GSTP1) : est un membre de la famille des glutathione-S-transférases. C'est également une enzyme de la phase II, dont l'expression dans le poumon est forte. Deux polymorphismes ont été identifiés sur le gène *GSTP1* qui confère une perte d'activité enzymatique (Nakajima et al., 1995).

Glutathione-S-Transferase T1 (GSTT1) : est un autre membre de la famille des glutathione-S-transférases, impliqué dans le métabolisme des petites molécules (par exemple les molécules de monohalométhane et d'oxyde d'éthylène du tabac) (Pemble et al., 1994).

II.3.5.3. NAT1 et NAT2

Ces enzymes catalysent la biotransformation des amines aromatiques pour solubiliser des groupes chimiques en cytochrome p450 produits métaboliques de la phase I, produisent ainsi des composés facilement excrétés (Spurr et al., 1995). Les variations de *NAT* conduisent à la fois à une capacité d'acétylation lente et rapide (Bouchardy et al., 1998). Les génotypes d'acétylation lente de *NAT* sont associés à l'augmentation d'adduits d'ADN au niveau des poumons, ce qui démontre l'association avec un risque accru de cancer du poumon (Lienolddiny et al., 2008).

II.4. Classification anatomopathologique des cancers bronchiques

Les cancers broncho-pulmonaire sont classés d'une manière générale en deux grandes catégories, les cancers bronchiques (les carcinomes bronchiques) non à petites cellules et les cancers bronchiques à petites cellules (Chater, 2014).

II.4.1. Cancer bronchique non à petites cellules

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont appelés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope (**Chater, 2014**).

Il peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons (**Chater, 2014**). La famille des CBNPC regroupe plusieurs types de cancers selon le type de cellules concernées, on distingue les adénocarcinomes (qui représentent environ 45% des cas), les carcinomes épidermoïdes (environ 30-35% des cas), et les carcinomes à grandes cellules (environ 5-10% des cas) (**Beasley, 2005**).

II.4.1.1. Adénocarcinome

C'est une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire, production de mucine ou expression d'un marqueur pneumocytaire (**Travis et al., 2015**). Il se caractérise par :

✓ **Une lésion précancéreuse**

L'hyperplasie adénomateuse atypique est une forme de lésion précancéreuse que l'on retrouve fréquemment en périphérie des adénocarcinomes. Elle est caractérisée par une hyperplasie avec des anomalies cytonucléaires discrètes des pneumocytes tapissant les parois alvéolaires (**Mascaux, 2014**).

✓ **Une forme macroscopique**

Il s'agit soit d'un nodule intra-parenchymateux ou plus rarement d'une masse bronchique proximale. Il existe une forme macroscopique particulière réalisant un aspect pneumonique qui correspond histologiquement à la forme bronchiolo-alvéolaire (**Chater, 2014**).

✓ **Une forme histologique**

Il existe plusieurs types d'adénocarcinome. On les regroupe généralement selon l'apparence des cellules tumorales observées au microscope :

- **Acineux** : les cellules présentent des structures minuscules semblables à des sacs ;

- **Papillaire** : les cellules présentent de petites saillies en doigts de gant ;
- **Micropapillaire** : il ressemble à l'adénocarcinome papillaire sauf que les saillies sont très petites ;
- **Solide** : il possède des structures épaisses en forme de nid ;
- **Mixte** : présente plus d'un des aspects précédents (**Chater, 2014**).

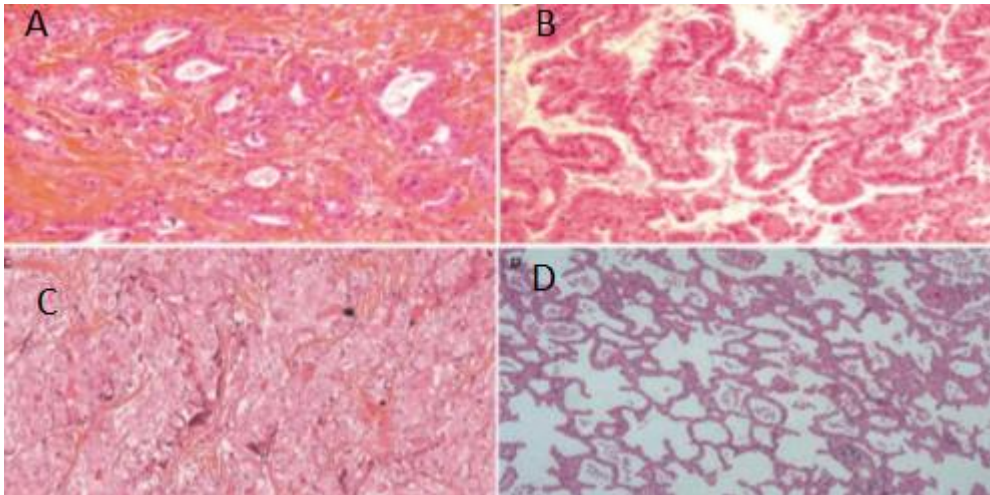


Figure 4 : Différents sous-types architecturaux des adénocarcinomes pulmonaires (HES, x200 A et B, x900 C et x100 D). A. acinaire B. papillaire C. Contingent solide D. lipidique (**Lantuejoul, 2014**).

II.4.1.2. Carcinome épidermoïde

C'est un type du CBNPC qui touche les cellules qui reproduisent une structure semblable à l'épiderme (**Travis et al., 2015**). Il se caractérise par :

✓ Une lésion précancéreuse

La métaplasie malpighienne est le remplacement de l'épithélium bronchique de type respiratoire fait de cellules caliciformes et de cellules ciliées par un épithélium pavimenteux stratifié appelé malpighien. Il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse (**Chater, 2014**).

Une anomalie de maturation appelée dysplasie peut survenir sur un épithélium métaplasique et est considérée comme une lésion précancéreuse. Elle se caractérise par une désorganisation architecturale et des anomalies cytonucléaires des cellules malpighiennes. On distingue les dysplasies légères, moyennes ou sévères. La dysplasie sévère peut être

considérée comme un carcinome in situ (ou intra-épithélial). Dans ce cas, il n'y a pas de rupture de la lame basale et d'infiltration tumorale du chorion (**Chater, 2014**).

✓ **Une forme macroscopique**

Ce type tumoral se manifeste le plus souvent par un bourgeon endobronchique, proximal facilement accessible par fibroscopie. Il s'agit parfois d'une masse péri bronchique proximale par infiltration du tissu pulmonaire avoisinant. Les masses pulmonaires périphériques sont beaucoup plus rare. La tumeur peut être excavée en son centre par une nécrose. Dans ce cas elle ne doit pas être confondue cliniquement avec un abcès pulmonaire (**Chater, 2014**).

✓ **Une forme histologique**

Ils sont constitués de cellules de grandes tailles qui ressemblent plus ou moins à des cellules malpighiennes. On retrouve notamment des ponts d'union intercellulaires et une production de Kératine par les cellules tumorales sous la forme d'une dyskératose ou d'une parakératose. Selon le degré de différenciation, on distingue les tumeurs bien, moyennement ou peu différenciées, et selon le degré de kératinisation, des formes kératinisantes, non ou peu kératinisantes (**Chater, 2014**).

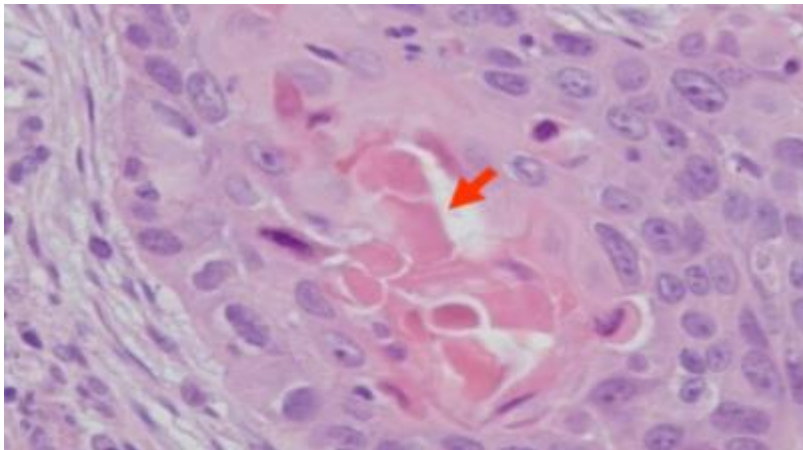


Figure 5: Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (flèche rouge) (**Groussard et Daste, 2001**).

II.4.1.3. Carcinome bronchique à grandes cellules

Il est essentiellement un diagnostic d'exclusion qui s'applique aux tumeurs qui n'ont pas l'aspect d'un cancer bronchique à petites cellules et qui n'ont ni une différenciation épidermoïde ni une différenciation glandulaire (Travis et al., 2015).

✓ **Une forme macroscopique**

Il s'agit en général de tumeurs périphériques volumineuses (Travis et al., 2015).

✓ **Une forme histologique**

Les tumeurs consistent en des nappes de cellules contenant un cytoplasme éosinophile abondant (Travis et al., 2015)

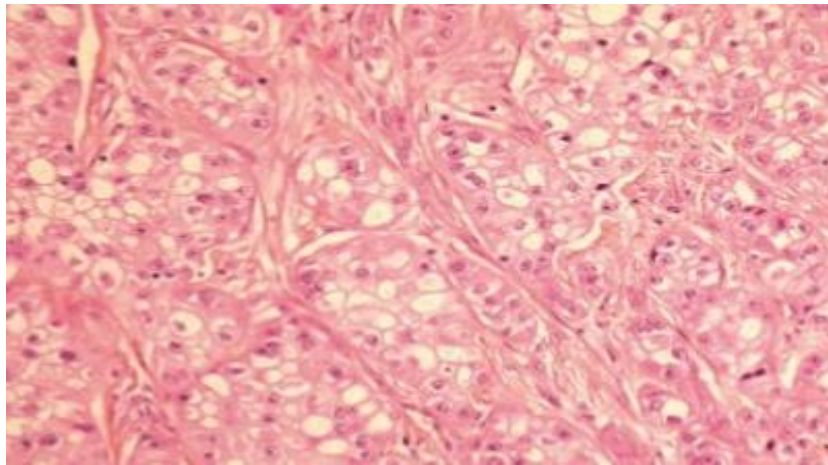


Figure 6 : Carcinome à grandes cellules (HES, $\times 400$) (Lantuejoul, 2014).

II.4.2. Cancer bronchique à petites cellules

Il se caractérise par des cellules de petite taille avec un rapport cytoplasme / noyau faible. C'est une tumeur dite neuroendocrine, car elle se développe à partir des cellules neuroendocrines qui tapissent l'épithélium des poumons. Elle prend naissance dans les bronches situées près du centre du thorax (Chater, 2014).

Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- tumeur d'origine neuroendocrine;
- un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours;
- un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale;

- une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie;
- une forte probabilité de rechute ;

Ce sont ces caractéristiques qui font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques (**Chater, 2014**).

✓ **Une forme macroscopique**

Il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilaires avec extension médiastino-pulmonaire. Beaucoup plus rarement elles se présentent sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique. Le CBPC hilaire se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette extension explique l'élargissement des éperons bronchiques et les aspects de compression extrinsèque observés lors de l'endoscopie (**Chater, 2014**).

Le CPC périphérique est de type nodulaire qui tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle (**Chater, 2014**).

✓ **Une forme histologique**

Les CBPC sont des tumeurs développées à partir des cellules neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique. C'est des nappes de petites cellules sans architecture endocrinoïde caractérisées par : un cytoplasme étroit, un chromatine finement granuleuse, des nucléoles non visibles, l'index mitotique élevé (**Chater, 2014**).

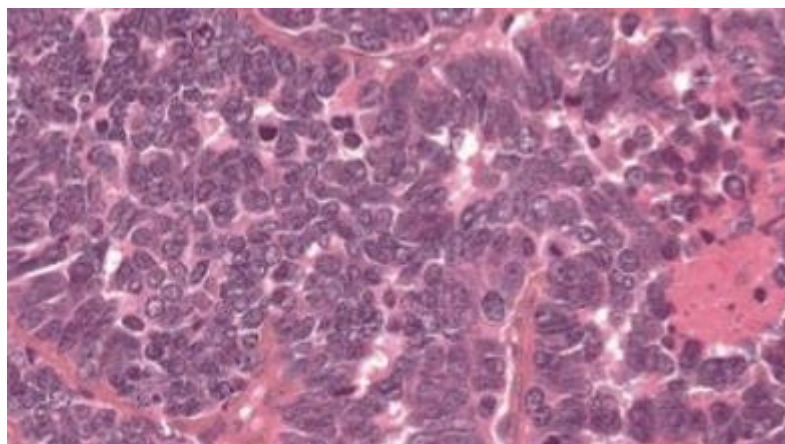


Figure 7 : Carcinome à petites cellules (HES, $\times 400$) (**Lantuejoul, 2014**).

II.5. Classification histo-pronostique du cancer bronchique

II.5.1. Classification TNM

La classification TNM des cancers reconnue internationalement décrit l'étendue d'une tumeur dans un organe particulier à un moment donné. La classification permet de regrouper les patients de façon homogène en termes de pronostic en vue de guider les choix thérapeutiques. La taille de la tumeur principale est évaluée (T), l'envahissement ganglionnaire (N) ainsi que l'extension métastatique (M) (**Goldstraw et al., 2016 ; Eberhardt et al., 2015**).

De cette classification découle une stratification par stade habituellement utilisée en pratique clinique, du moins agressif, le stade I sans envahissement ganglionnaire au stade IV métastatique (**Albain et al., 2002**). Les différents stades sont présentés dans l'annexe 1.

II.5.2. Stades cliniques en fonction du TNM

Les cliniciens et pathologistes ont adopté la classification par stade. Cette stadification est responsable des différentes conduites à tenir thérapeutiques (**tab.I**).

Tableau I : Les stades cliniques en fonction du TNM 8ème édition (**Eberhardt et al., 2015**).

Stades	Tis (Taille)	N0 (Envahissement)	M0 (Métastase)
Carcinome occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stade IA2	T1b	N0	M0
Stade IA3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0

Stade IIIC	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stade IVA	Quelque soit T	Quelque soit N	M1a
	Quelque soit T	Quelque soit N	M1b
Stade IVB	Quelque soit T	Quelque soit N	M1c

II.6. Diagnostic

II.6.1. Signes cliniques

✓ **Symptômes respiratoires :**

Toux persistante, expectoration hémoptoïque, bronchorrhée, dyspnée, douleur thoracique;

✓ **Symptômes en rapport avec l'extension locorégionale :**

Pleurésie, dysphonie, syndrome cave supérieur, syndrome de Pancoast Tobias, paralysies phréniques, dysphagie, tamponnade, arythmie Cardiaque;

✓ **Symptômes extra-thoraciques :**

Altération de l'état général, anorexie, amaigrissement, une pathologie thromboembolique, une métastase ganglionnaire notamment sus- ou sous claviculaire ou une métastase viscérale à distance, notamment cérébrale, surrénalienne, hépatique, osseuse;

✓ **Syndromes paranéoplasiques :**

Hippocratisme digital, hypercalcémie paranéoplasique, hyponatrémie du syndrome de Schwartz-Bartter, syndrome de Cushing ...;

Les signes peuvent être parfois discrets ou tardifs. Tout signe clinique, indépendamment de son importance doit être un signal d'alarme chez un fumeur de plus de 40 ans (**Wissler, 2012**).

II.6.2. Imagerie

II.6.2.1. Radiographie du thorax

Cet examen d'imagerie doit être réalisé en première intention devant toute suspicion de CBP. Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de CBP (**Byrd et al., 1969**).

II.6.2.2. Tomodensitométrie thoracique avec coupes hépatiques et surrenalienne

La TDM thoracique permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation, un éventuel envahissement médiastinale, ses contacts avec les structures adjacentes (**Byrd et al., 1969**).

II.6.2.3. Tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose (TEPFDG) :

Elle est surtout indiquée pour le bilan d'extension régionale dans les ganglions médiastinaux et le bilan d'extension à distance pour une tumeur résécable sauf si des métastases sont déjà visibles sur le scanner thoraco-abdominal et cérébral. Cet examen a une bonne valeur prédictive négative mais une moins bonne spécificité (**Ferretti et al., 2008**).

II.6.2.4. Scintigraphie osseuse :

Elle permet de détecter les métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles (**Tapsoba et al., 2013**).

II.6.2.5. TDM cérébrale ou IRM cérébrale

La TDM et l'IRM ont la même sensibilité en cas de troubles neurologiques. L'IRM est plus performante en l'absence de signes cliniques. Ils sont réalisés de manière systématique dans les cancers à petites cellules et dans les adénocarcinomes et de manière moins systématique dans les autres tumeurs. Néanmoins le scanner reste un examen plus accessible que l'IRM (**Moro-Sibilot et al., 2015**).

II.6.2.6. Endoscopie bronchique :

Elle précise l'existence d'une paralysie récurrentielle gauche (paralysie de la corde vocale), l'extension par rapport à la carène, le niveau de l'atteinte bronchique et son étendue (aide au choix entre lobectomie et pneumonectomie). De plus, les ponctions Trans-bronchiques à l'aiguille fine (PTBA) permettent d'avoir accès à des adénopathies proches des structures bronchiques (**Moro-Sibilot et al., 2015**).

II.7. Traitement

Le traitement du cancer bronchique dépend de plusieurs facteurs : l'histologie et le stade TNM. Il y a globalement trois axes thérapeutiques pour le traitement du cancer broncho-pulmonaire : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux anticancéreux (la chimiothérapie, les thérapies moléculaires ciblées, l'immunothérapie). Ces traitements peuvent être réalisés soit de manière isolée, séquentielle ou combinée (**Trédaniel, 2004**).

II.7.1. La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence des cancers CBNPC. Celle-ci n'est malheureusement possible que dans moins de 25% des cas. L'intervention n'est envisageable que dans les stades I, II et certains stades IIIA. Il existe deux grands types d'interventions la lobectomie et la pneumonectomie (**Clément-Duchêne et al., 2010**).

✓ La lobectomie

Une lobectomie est une opération chirurgicale qui consiste, après ouverture de la cage thoracique par thoracotomie, à enlever le lobe du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants, sans enlever la totalité du poumon. Dans certains cas, deux lobes contigus d'un même poumon sont enlevés : c'est la bi-lobectomie (**Clément-Duchêne et al., 2010**).

✓ La pneumonectomie

Une pneumonectomie est une opération chirurgicale qui consiste, après thoracotomie, à enlever la totalité du poumon où siège la tumeur ainsi que les ganglions correspondants. On parle de résection totale d'un des deux poumons. Progressivement, la cavité laissée libre va se combler dans les semaines qui suivent l'intervention (**INCa, 2010**).

II.7.2. La radiothérapie

Lorsque les stades précoces ne peuvent faire l'objet d'une chirurgie pour des raisons de contre-indication médicale ou de refus, on propose au patient une irradiation médiastino-tumorale, lorsque le volume à irradier le permet (**Albain et al., 2002**).

Les stades IIIA inopérables et les stades IIIB font généralement l'objet d'une radiothérapie thoracique. La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques (sur la tumeur et les adénopathies) et de 45 Gy sur le médiastin

supérieur et moyen. Elle se fait classiquement en une séance de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 6 semaines (soit 30 séances sur 6 semaines) (Albain et al., 2002).

Appliquée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5% à 5 ans. Pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie, divers mode de fractionnement peuvent être proposés. Une irradiation en trois dimensions permet d'appliquer des doses plus élevées de rayonnement sur la tumeur primitive et sur les ganglions lymphatiques régionaux sans augmenter la toxicité (Albain et al., 2002).

En irradiant une tumeur, on ne peut pas éviter totalement d'irradier les tissus environnants. Il y a donc un risque d'altération des cellules saines situées à proximité de la zone traitée (INCa, 2010).

II.7.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de base des patients non candidats à la chirurgie car à des stades déjà trop avancés. Elle est administrée soit avant la radiothérapie ou concomitamment à la radiothérapie. Dans ce dernier cas, la toxicité, notamment digestive, est majorée. La chimiothérapie est également utilisée dans les stades précoces avant (néo adjuvant) ou après (adjuvant) la chirurgie (Trédaniel, 2004).

II.7.4. Thérapies moléculaires ciblées

Les thérapies moléculaires ciblées représentent une nouvelle classe d'agents anticancéreux caractérisés non pas uniquement par une notion de ciblage mais surtout par le fait de leur développement défini par un processus impliqué dans l'oncogenèse (Vignot et al., 2015).

II.7.4.1. Thérapies ciblées anti-EGFR

Il existe deux grandes classes de thérapies ciblées inhibant l'EGFR : les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase :

II.7.4.1.1. Les anticorps monoclonaux

(Cetuximab: erbitux®, panitumumab : vectibix®) inhibent l'activation du récepteur en se liant au domaine extracellulaire et empêchent la liaison avec son ligand ; ils favorisent ainsi l'internalisation du récepteur et sa dégradation (Pirker et al., 2012).

II.7.4.1.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Sont des formes orales, de faible poids moléculaire. Le mécanisme d'action de ces molécules repose sur l'inhibition compétitive de la liaison de l'ATP à son site de fixation (site d'activité tyrosine kinase) menant ainsi à une inhibition de la phosphorylation du récepteur et de son activité (Shepherd et al., 2005).

II.7.4.2. Thérapies ciblées anti-ALK

Les inhibiteurs d'ALK conduisent à une apoptose *in vitro* et une diminution du volume tumoral *in vivo*, témoignant du phénomène d'addiction oncogénique (Koivunen et al., 2008). Le crizotinib est un inhibiteur d'ALK, il agit sur le domaine tyrosine kinase en entrant en compétition avec l'ATP ce qui l'empêche d'être phosphorylé et donc d'être activé (Shaw et al., 2011).

II.7.4.3. Autres thérapies ciblées

II.7.4.3.1. Thérapies ciblant les tumeurs *KRAS* mutées

II.7.4.3.1.1. Les inhibiteurs de la farnesyl transférase

L'activation de la voie de signalisation cellulaire RAS/RAF/MAPK nécessite l'ancrage de RAS activé à la face interne de la membrane cellulaire. L'ajout d'un groupe farnesyl en C-terminal à RAS grâce à la farnesyl transférase est nécessaire à cet ancrage membranaire. Après un début prometteur de l'utilisation des inhibiteurs de la farnesyl transférase (salirasib) *in vitro*, son utilisation dans un essai clinique chez 30 patients porteurs d'un CBNPC mutés *KRAS* n'a malheureusement pas montré de réponse significative (Riely et al., 2011).

II.7.4.3.1.2. Les inhibiteurs de MEK

RAS active la voie MEK-ERK, l'utilisation d'inhibiteur de MEK (selumetinib) diminue la prolifération cellulaire dans des lignées cellulaires *KRAS* mutées (Dry et al., 2010), et réduit le volume tumoral chez des modèles de souris atteintes d'un CPBNPC *KRAS* muté (Chen et al., 2012).

II.7.4.3.1.3. Les inhibiteurs de m-TOR

Le m-TOR est une sérine thréonine kinase intervenant dans la voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT. L'utilisation d'inhibiteur m-TOR de (ridaforolimus) chez deux patients

présentant un CBPNPC *KRAS* muté a montré une réponse partielle améliorant la survie sans progression (Seki et al., 2012).

II.7.4.3.2. Thérapies ciblant les tumeurs *BRAF* mutées

Il a été rapporté que le vemurafinib, inhibiteur de la sérine thréonine kinase *BRAF*, déjà utilisé dans le traitement a un effet bénéfique sur les adénocarcinomes pulmonaires *BRAF* mutés (Gautschi et al., 2012).

II.7.4.3.3. Thérapies ciblant les tumeurs *HER2* mutées

L'afatinib montre une réponse partielle chez 2 patients sur 5 porteurs d'un adénocarcinome muté *HER2* (De Grève et al., 2012).

**Chapitre III : L'immunothérapie
dans le traitement de cancer
bronchique**

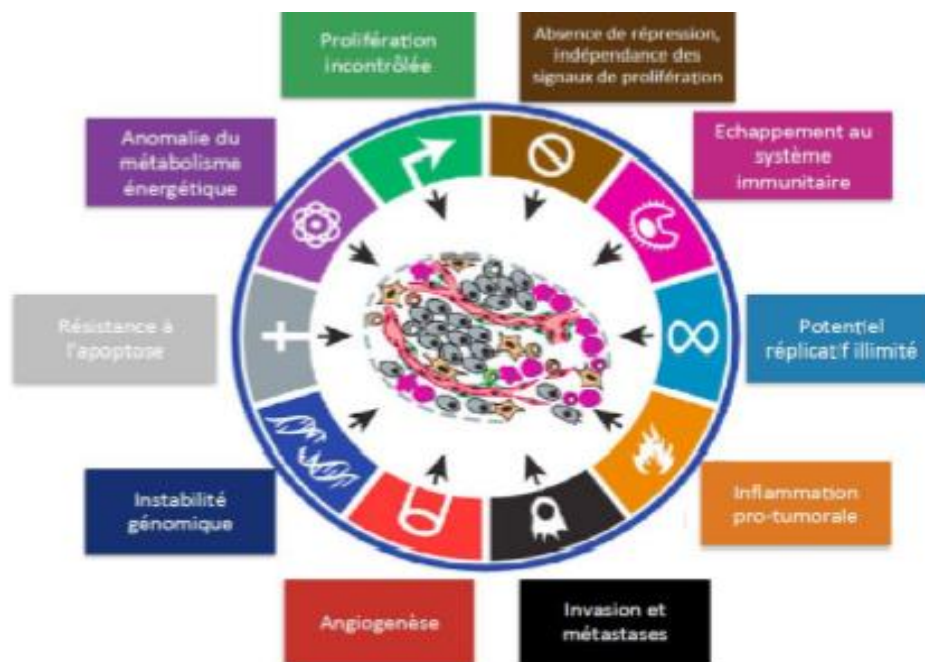
Chapitre III L'immunothérapie dans le traitement de cancer bronchique

III.1. Généralités

Le concept d'immunothérapie, c'est-à-dire l'utilisation du système immunitaire pour combattre une maladie, est un concept ancien (**Brahmer et al., 2015**).

En effet, on a observé dès le XXème siècle des rémissions de cancer suite à des infections. Ainsi, le chirurgien William Colley a observé des rémissions de sarcomes suite à un érysipèle et a ensuite utilisé des dérivés bactériens de streptocoque (toxine de Colley) pour guérir certains sarcomes, l'hypothèse était d'utiliser des composés (ici des agents infectieux) capable d'induire une réponse inflammatoire qui exercerait ensuite un effet anti tumoral (**Coley, 1910**).

Ensuite, les connaissances et la compréhension des interactions cellulaires impliquées au niveau du système immunitaire et dans la modulation de celui-ci se sont développées et l'idée de l'existence d'une immunité anti tumorale grâce à laquelle le système immunitaire peut limiter le développement tumoral s'est imposée (**Schreiber et al., 2011**). L'échappement des cellules tumorales au système immunitaire est ensuite devenu un des mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse (**fig.8**), favoriser l'immunité anti tumorale est ainsi devenu un nouvel axe thérapeutique (**Hanahan et Weinberg, 2011**).



Chapitre III L'immunothérapie dans le traitement de cancer bronchique

Figure 8 : Mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse (Hanahan et Weinberg, 2011).

III.2. Physiopathologie des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

La réponse immunitaire anti tumorale est un processus complexe régulé par une balance entre signaux activateurs et signaux inhibiteurs (immune checkpoint) dont le cycle, appelé « cycle cancer immunité » a été décrit par Chen et al (Chen et Mellman, 2013) (fig.9).

Ces points de contrôles immunitaires sont nécessaires pour contrôler la réponse immune mise en jeu lors de phénomènes physiologiques pour maintenir la tolérance du soi et éviter l'auto immunité mais ils sont détournés par les cellules tumorales pour échapper à l'immuno-surveillance (Chen et Mellman, 2013).

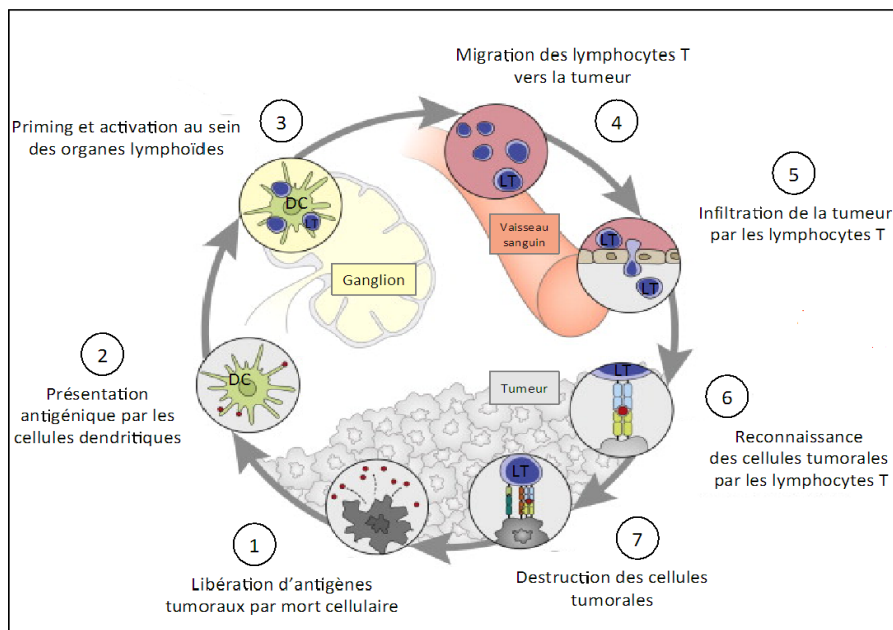


Figure 9 : Le cycle Cancer-Immunité (Chen et Mellman, 2013).

Ce schéma illustre le fonctionnement de l'immunité anti-tumorale :

-des antigènes tumoraux sont libérés lors de la mort des cellules tumorales;

Chapitre III L'immunothérapie dans le traitement de cancer bronchique

-ces antigènes sont ensuite captés dans le tissu périphérique par des cellules dendritiques (DC) et sont dégradés pour être présentés au sein de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH);

- les cellules dendritiques migrent ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires où elles présentent ces antigènes à des lymphocytes T naïfs et les activent en LT effecteurs CD8+;

- ces lymphocytes T activés migrent au sein de la circulation sanguine vers la tumeur et vont infiltrer la tumeur où a lieu la reconnaissance entre le T Cell Receptor (TCR) du lymphocyte et le complexe antigène tumoral-CMH I présent en surface des cellules tumorales. Cette reconnaissance active le LT effecteur en LT cytotoxique capable de lyser la cellule tumorale;

Ainsi, pour qu'un lymphocyte puisse éliminer une cellule tumorale, plusieurs étapes sont nécessaires. Toutes ces étapes sont régulées par des corécepteurs activateurs et inhibiteurs afin d'assurer un contrôle de la réponse immunitaire. Parmi ces récepteurs inhibiteurs, on retrouve le CTLA-4 responsable d'une inhibition au niveau des organes lymphoïdes et le couple PD-1/ PDL-1 impliqué dans l'inhibition du lymphocyte en périphérie au niveau tumoral (**Pardoll, 2012**), (**fig.10**).

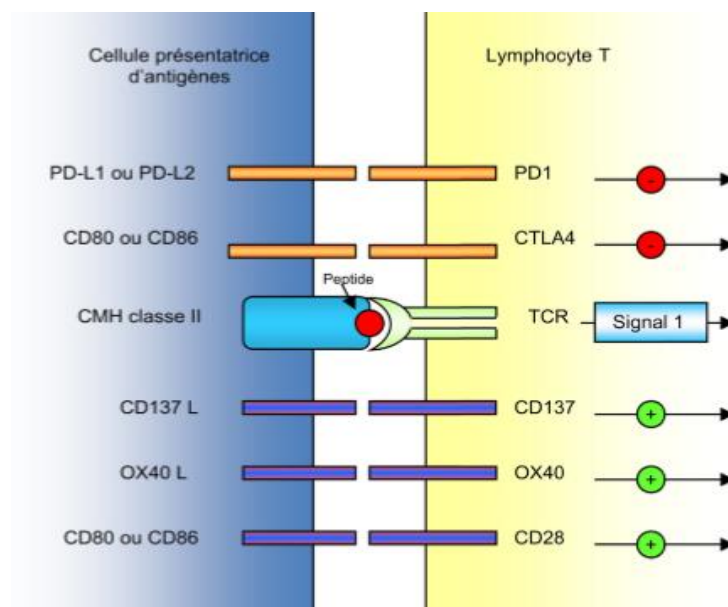


Figure 10 : Les points de contrôle immunitaire (Guilleminault et al., 2015).

III.3. L'axe PD-1/PD-L1 dans la réponse immunitaire

Le récepteur Programme Death 1 (PD-1) est exprimé sur un grand nombre de cellules immunitaires : LT (CD4 et CD8) mais aussi LT régulateurs, lymphocytes B, cellules NK, cellules dendritiques et monocytes (Iwai et al., 2002 ; Talay et al., 2009).

Il possède un domaine de la superfamille des immunoglobulines et un domaine cytoplasmique contenant deux motifs tyrosine : un motif ITIM qui transduit un signal inhibiteur et un motif ITSM associé à un signal d'adaptation (fig.11) (Ishida et al., 1992).

Ce récepteur PD-1 possède deux ligands Programme Death Ligand 1(PD-L1), protéine transmembranaire retrouvée principalement sur les cellules tumorales et Programme Death Ligand 2 (PD-L2) peu exprimé au niveau tumoral mais principalement sur les macrophages et les cellules dendritiques (Dong et al., 1999 ; Latchman et al., 2001).

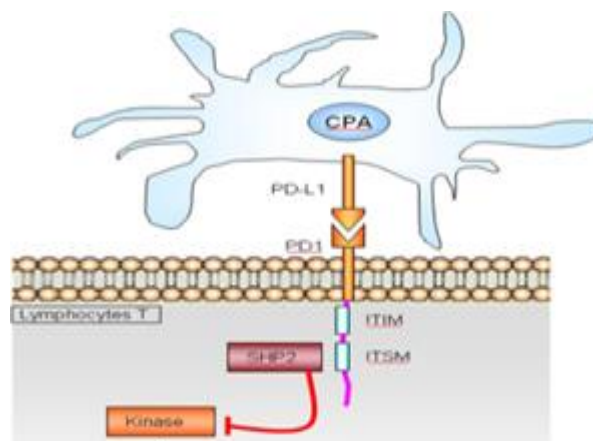


Figure 11 : La voie PD-1/PDL-1(Ishida et al., 1992).

Lorsque l'un des ligands se fixe sur le récepteur PD-1, celui-ci va inhiber les kinases impliquées dans l'activation des lymphocytes T qui cessent de proliférer et sécréter des

Chapitre III L'immunothérapie dans le traitement de cancer bronchique

cytokines et donc de détruire les cellules tumorales. Il en résulte alors une anergie et une apoptose des lymphocytes T (**Pardoll, 2012 ; Chen et al., 2012 ; Fife et al., 2009**).

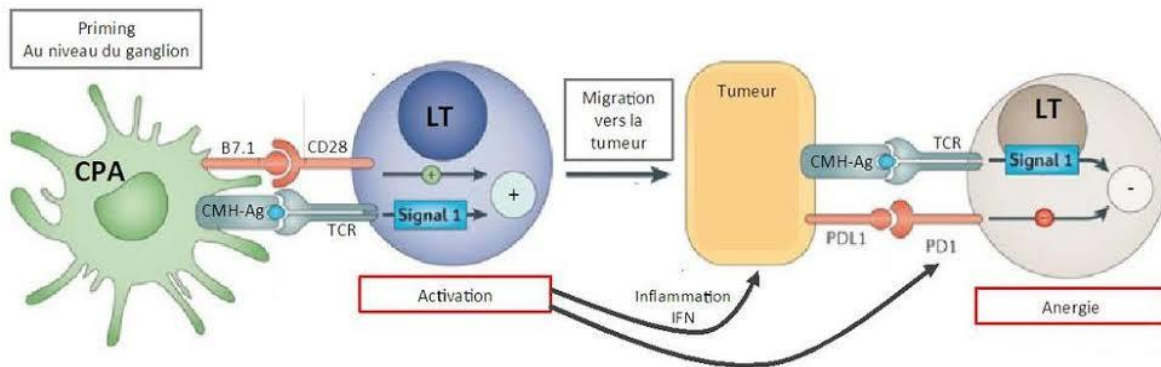


Figure 12 : Mécanisme de l'axe PD-1/PD-L1 dans la résistance immunitaire (**Pardoll, 2012**).

III.4. Mécanisme d'action des anti PD-1 et anti PD-L1

Les anticorps anti-PD-1 bloquent l'interaction de PD-1 avec ses deux ligands, PD-L1 et PD-L2. Un de leurs avantages pourrait être de saturer de façon plus efficace les récepteurs PD-1 des LT circulants, avant leur migration au niveau tumoral, et ainsi d'être actifs à de plus faibles concentrations. Les anticorps anti-PD-L1, empêchent la liaison de PD-L1 à PD-1 mais aussi à un autre récepteur B7.1, dont le rôle semble moins important (**Chen et al., 2012**). Par contre, les anti-PD-L1 respectent l'interaction de PD-1 avec PD-L2, qui semble moins exprimé au niveau tumoral, mais est impliqué dans la tolérance périphérique, notamment pulmonaire (**Topalian et al., 2012**) (**fig.13**).

Ces deux anticorps correspondent à des immunoglobulines monoclonales humaines ou humanisées dont le fragment Fc a dans la plupart des cas été modifié, afin d'éviter la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity) (**Creelan, 2014**).

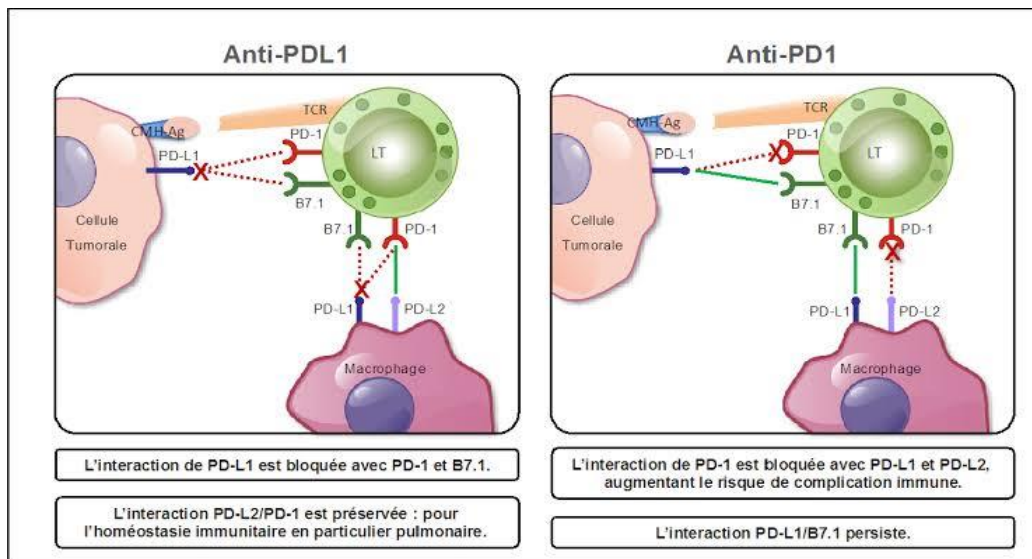


Figure 13: Mécanisme d'action des AC anti PD-1 et anti PD-L1 (Chen et al., 2012).

III.5. Anticorps dirigé contre PD-1 et PD-L1 dans le CBNPC

Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre PD-1 ou PD-L1 sont en cours d'étude ou ont été testés dans des études cliniques chez des patients atteints par le cancer bronchique (Creelan, 2014).

III.5.1. Anticorps anti- PD-1

Nivolumab : est un anticorps monoclonal totalement humain de type IgG4 (Creelan, 2014). C'est l'anticorps anti PD-1 le plus avancé dans le traitement du cancer bronchique (Wong et al., 2007).

Pembolizumab : est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 (Wong et al., 2007).

III.5.2. Anticorps anti PD-L1

Atézolizumab : un anticorps monoclonal humain de type IgG1K dirigé contre PD-L1, un acide aminé dans sa région FC pour éviter la liaison avec les cellules de l'immunité via l'ADCC (Creelan, 2014).

Durvalumab : un anticorps monoclonal de type IgG1K dirigé contre PD-L1 (Khleif et al., 2013). Cet anticorps a aussi une modification dans son fragment Fc pour éviter l'ADCC (Creelan, 2014).

III.6. Expression de PD-L1

L'expression de la protéine PD-L1 pourrait constituer un biomarqueur d'efficacité, puisque des taux de réponse plus importants au niveau des tumeurs exprimant PD-L1 ont été décrits. La valeur prédictive de ce potentiel biomarqueur est aujourd'hui largement étudiée dans les essais (**Topalian et al., 2012 ; Herbst et al., 2014 ; Brahmer et al., 2010**).

D'autre part, les études montrent des résultats non concordant concernant la réponse thérapeutique et le score PD-L1 selon le type d'immunothérapie et même au sein des essais concernant une même molécule comme le Nivolumab.

Partie II: Partie Synthèse

Chapitre IV : Méthodes

IV. 1. Objectif

L'objectif est d'évaluer la survie globale et la survie sans progression sous nivolumab est d'évaluer l'efficacité de Nivolumab selon l'expression tumorale de PD-L1.

IV.2. Méthodes

IV. 2.1. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique permettant de détecter et de localiser des protéines à partir des coupes histologiques selon le principe d'une réaction antigène-anticorps (**Garon et al., 2015**).

IV.2. 2. Méthode de détermination du statut PD-L1

La protéine PD-L1 est aujourd'hui mise en évidence par immunohistochimie sur des coupes de tissus en suivant une démarche pré-analytique et analytique :

IV.2.2.1. Phase pré- analytique

La phase pré- analytique, standardisée, concerne la préparation de l'échantillon tissulaire une biopsie ou pièce opératoire, frais ou archivé. Elle désigne sa fixation dans le formaldéhyde, son inclusion en paraffine et sa coupe au microtome (**Garon et al., 2015**).

IV.2.2.2. Phase analytique

L'étape d'immuno –marquage consiste en l'application d'anticorps monoclonaux spécifiques à un épitope de la protéine PD-L1 .Ces clones d'anticorps, développés par les sociétés de biotechnologies Dako et Ventana Médical System pour les compagnies pharmaceutique développant les anticorps commerciaux, sont disponibles sous forme de tests standardisés voire de kits de marquage prêts à l'emploi. Ainsi sont référencés pour la plateforme IHC Dako, les clones de détection DAKO28.8 (Nivolumab) (**Garon et al., 2015**).

Chapitre V: Résultats et discussion

V.1. Caractéristiques initiales des études

Etude 1 : CheckMate 017

D'octobre 2012 à décembre 2013, 352 patients ont été retenus, L'âge médian des patients était de 63 ans. La plupart des patients étaient des hommes, avaient un cancer de stade IV et étaient des fumeurs actuels ou anciens (**Brahmer et al., 2015**).

Parmi les 352, au total, 96% des patient Ayant été randomisés (260 patients sur 272) ont reçu un traitement avec un médicament à l'étude: 135 avec nivolumab à une dose de 3 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines et 137 avec docétaxel à une dose de 75 mg par mètre carré de surface corporelle toutes les 3 semaines. Les deux médicaments ont été administrés par voie intraveineuse. Le suivi minimum de l'étude était d'environ 11 mois. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou l'arrêt du traitement en raison d'effets toxiques ou pour d'autres raisons (**Brahmer et al., 2015**).

Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les patients ont été suivis pour leur survie en continu pendant qu'ils recevaient les médicaments à l'étude, puis tous les 3 mois après l'arrêt du traitement (**Brahmer et al., 2015**).

Etude 2 : CheckMate 057

Dans cette étude internationale de phase 3, les patients assignés étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde qui avait progressé pendant ou après une chimiothérapie. L'âge médian des patients était de 63 ans (**Borghaei et al., 2015**).

Les patients présentant une mutation connue d'*EGFR* ou une translocation de l'*ALK* étaient autorisés à recevoir une ligne supplémentaire de traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase, et la poursuite ou le passage au traitement d'entretien par le pémétréxed, Ils devaient recevoir nivolumab à une dose de 3 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines ou docétaxel à une dose de 75 mg par mètre carré de surface corporelle toutes les 3 semaines. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (**Borghaei et al., 2015**).

Etude 3 : Soriot, L. (2019)

Sur les 50 patients inclus, 70% étaient des hommes, 30% des femmes. L'âge médian à la première cure de Nivolumab était de 61,2 ans. Ils étaient pour 84% d'entre eux fumeurs et pour la grande majorité tabagiques sevrés. Le type histologique le plus représenté était l'adénocarcinome à 60% (Soriot, 2019).

V.1.1. Résultats comparatif des trois précédentes études

Tableau II : Caractéristiques initiales des essais du traitement des CBNPC avec Nivolumab au niveau de 3 études (Brahmer et al., 2015 ; Borghaei et al., 2015 ; Soriot, 2019).

Etude	Histologie	Stade	Objectifs	Traitement	Dose / Durée	Nombre de patients
Brahmer et al. (2015)	CBNPC épidermoïde	IIIB ou IV	Evaluation de la survie globale et la survie sans progression sous Nivolumab Evaluation de l'efficacité de nivolumab selon l'expression tumorale de PD-L1	Nivolumab Docétaxel	3mg/Kg de PC (poids corporel), 2 semaines 75mg/m ² de SC (surface corporelle), 3 semaines	135 137
Borghaei et al. (2015).	CBNPC Non épidermoïde	IIIB ou IV	Evaluation de la survie globale sous nivolumab en comparaison à la survie globale sous docétaxel Evaluation de l'efficacité de nivolumab selon l'expression tumorale de PD-L1.	Nivolumab Docétaxel 2 ^{ème} ligne	3mg/Kg de PC (poids corporel), 2 semaines 75mg/m ² de SC (surface corporelle), 3 semaines	292 290
Soriot, L. (2019)	CBNPC Adénocarcinome/épidermoïde	IV	Comparaison entre survie la SG et la SSP selon le statut PD-L1 des patients ayant été traités par Nivolumab .	Nivolumab	/	59

V. 2. Résultats

Etude 1 : CheckMate 017

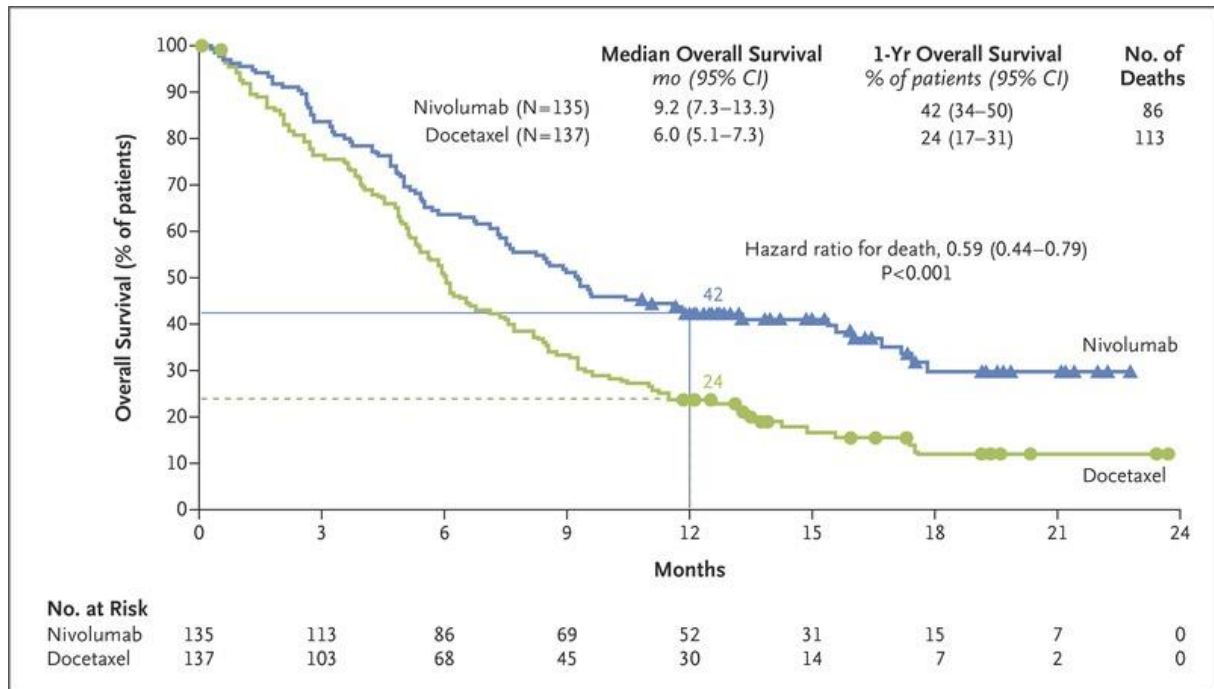


Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale de l'essai CheckMate 017 (Brahmer et al., 2015).

La survie globale médiane était de 9,2 mois (intervalle de confiance [IC] à 95%, 7,3 à 13,3) dans le groupe Nivolumab contre 6,0 mois (IC à 95%, 5,1 à 7,3) dans le groupe Docétaxel. La survie globale a été significativement plus longue avec Nivolumab qu'avec le Docétaxel.

Le taux de survie globale à 1 an était de 42% (IC 95%, 34 à 50) dans le groupe Nivolumab versus 24% (IC 95%, 17 à 31) dans le groupe Docétaxel.

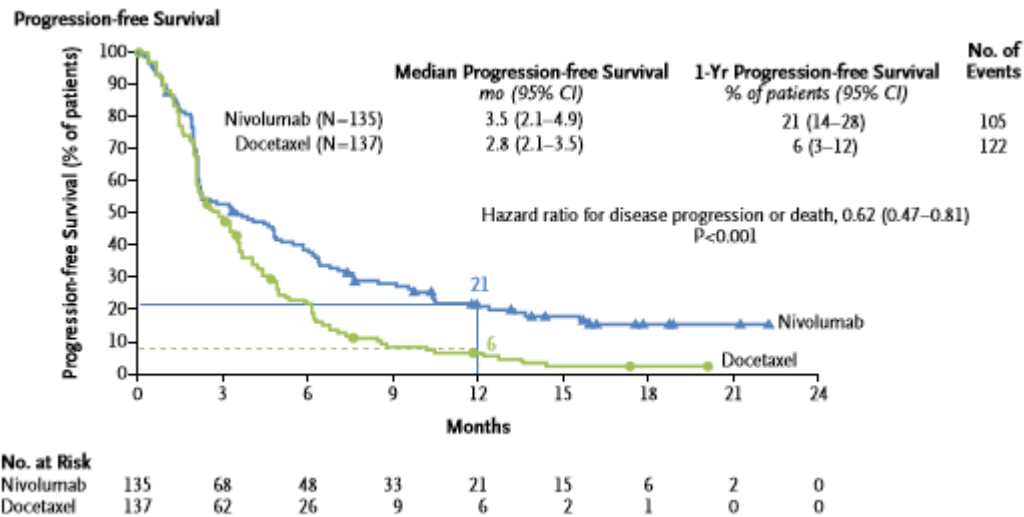


Figure 15 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression(PFS) de l’essai CheckMate 017 (Brahmer et al., 2015).

La médiane de SSP était de 3,5 mois (IC à 95%, 2,1 à 4,9) dans le groupe Nivolumab et de 2,8 mois (IC à 95%, 2,1 à 3,5) dans le groupe Docétaxel.

Le taux de SSP à 1 an était de 21% (IC à 95%, 14 à 28) dans le groupe Nivolumab et de 6% (IC à 95%, 3 à 12) dans le groupe Docétaxel.

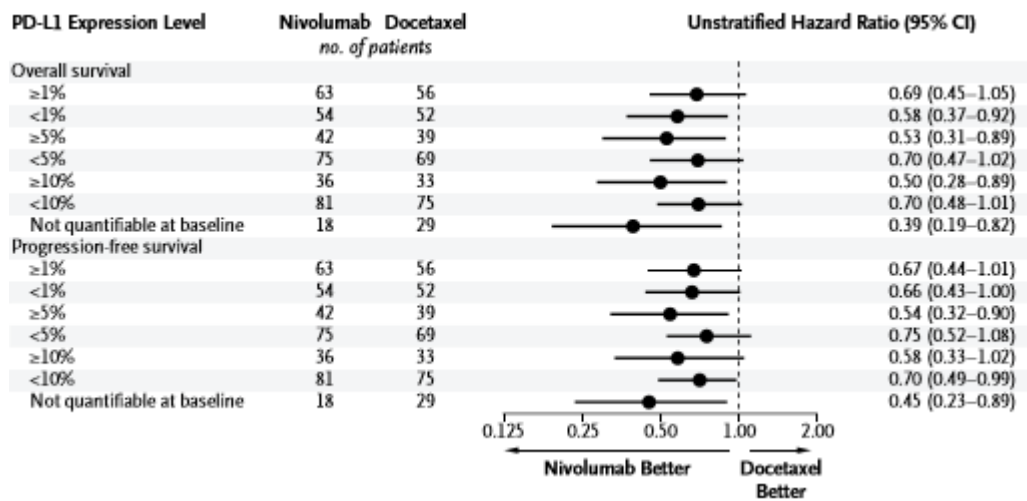


Figure 16 : Survie globale et sans progression en fonction du statut PD-L1 des cellules tumorales CheckMate 017 (Brahmer et al., 2015).

Étude 2 : CheckMate 057

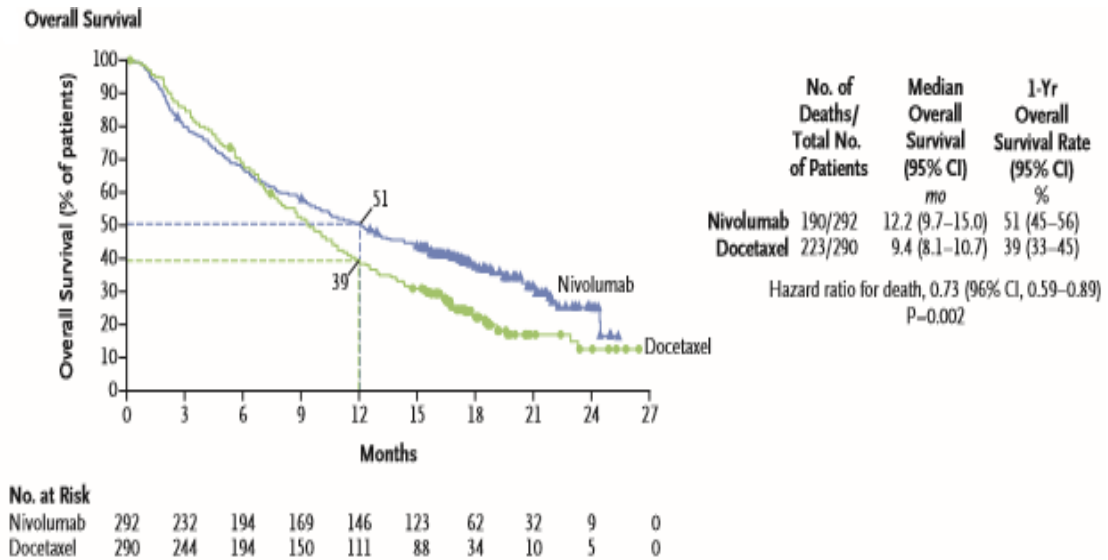


Figure 17: Courbe de survie globale de l’essai CheckMate 057 (Borghaei et al., 2015).

La médiane de survie globale était de 12.2 mois (intervalle de confiance [IC] à 95%, 9.7 à 15.0) dans le groupe Nivolumab contre 9.4 mois (IC à 95%, 8.1 à 10.7) dans le groupe Docétaxel. La survie globale a été significativement plus longue avec Nivolumab qu’avec le Docétaxel.

Le taux de survie globale à 1 an était de 51% (IC 95%, 45 à 56) dans le groupe Nivolumab versus 39% (IC 95%, 33 à 45) dans le groupe Docétaxel.

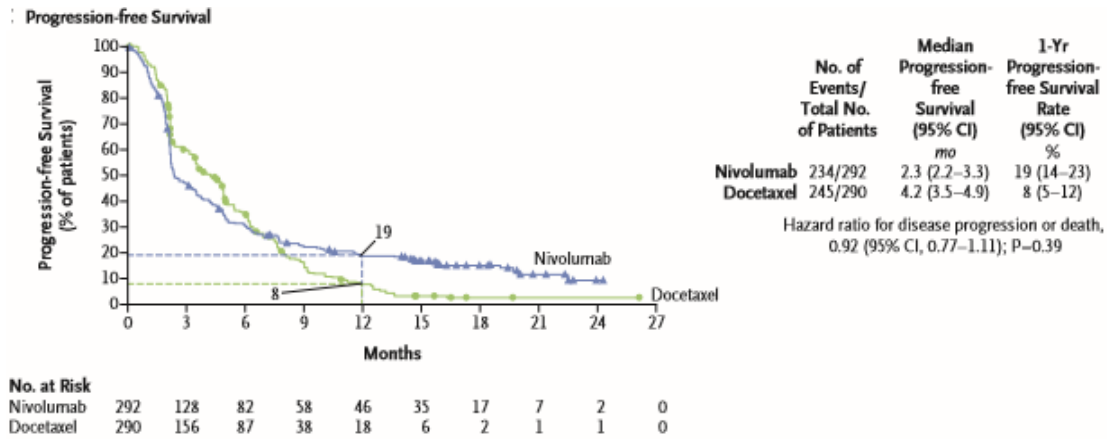


Figure 18 : Courbe de survie sans progression (PFS) de l’essai CheckMate 057 (Borghaei et al., 2015).

La médiane de SSP était de 2.3 mois (IC à 95%, 2.2 à3.3) dans le groupe Nivolumab et de 4.2 mois (IC à 95%, 3.5 à4.9) dans le groupe Docétaxel.

Le taux de SSP à 1 an était de 19% (IC à 95%, 14 à 23) dans le groupe Nivolumab et de 8% (IC à 95%, 5 à 12) dans le groupe Docétaxel.

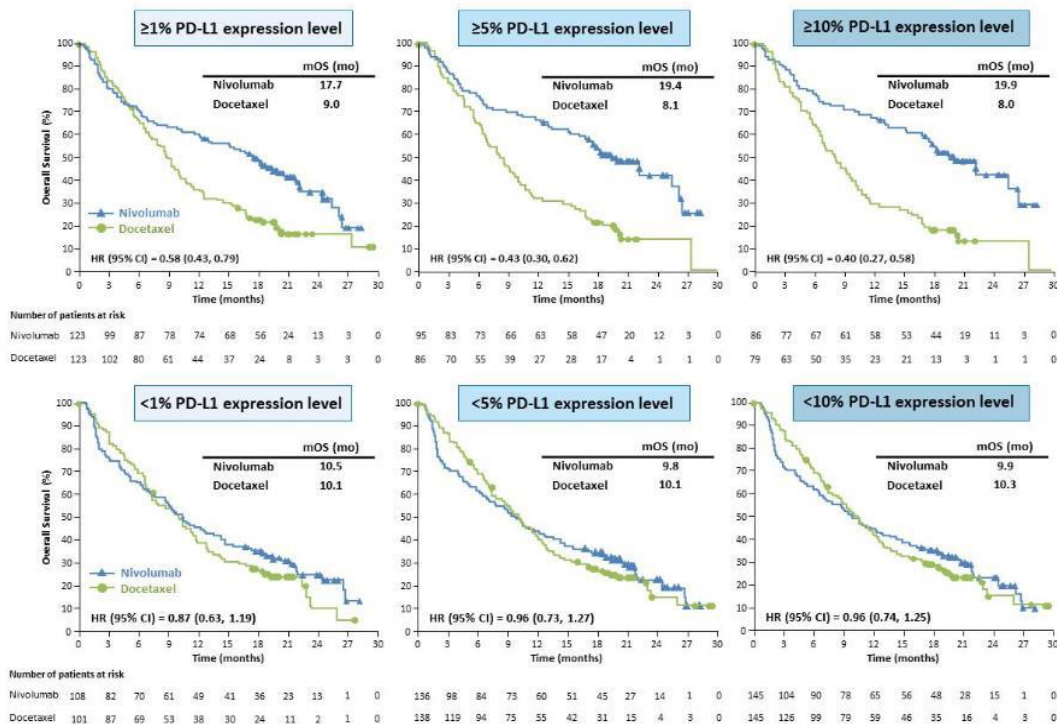


Figure 19 : Survie globale selon le seuil de PD-L1 de 1%, 5%,10% pour le Nivolumab et le Docétaxel dans l’essai CheckMate 057 (Borghaei et al., 2015).

La médiane de SG était de 17.7 mois dans le groupe Nivolumab et de 9.0 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $\geq 1\%$.

La médiane de SG était de 10.5 mois dans le groupe Nivolumab et de 10.1 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $< 1\%$.

La médiane de SG était de 19.4 mois dans le groupe Nivolumab et de 8.1 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $\geq 5\%$.

La médiane de SG était de 9.8 mois dans le groupe Nivolumab et de 10.1 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $< 5\%$.

La médiane de SG était de 19.9 mois dans le groupe Nivolumab et de 8.0 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $\geq 10\%$.

La médiane de SG était de 9.9 mois dans le groupe Nivolumab et de 10.3 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $< 10\%$.

❖ La survie globale a été significativement plus longue avec Nivolumab qu'avec le Docétaxel quelque soit le seuil de PD-L1.

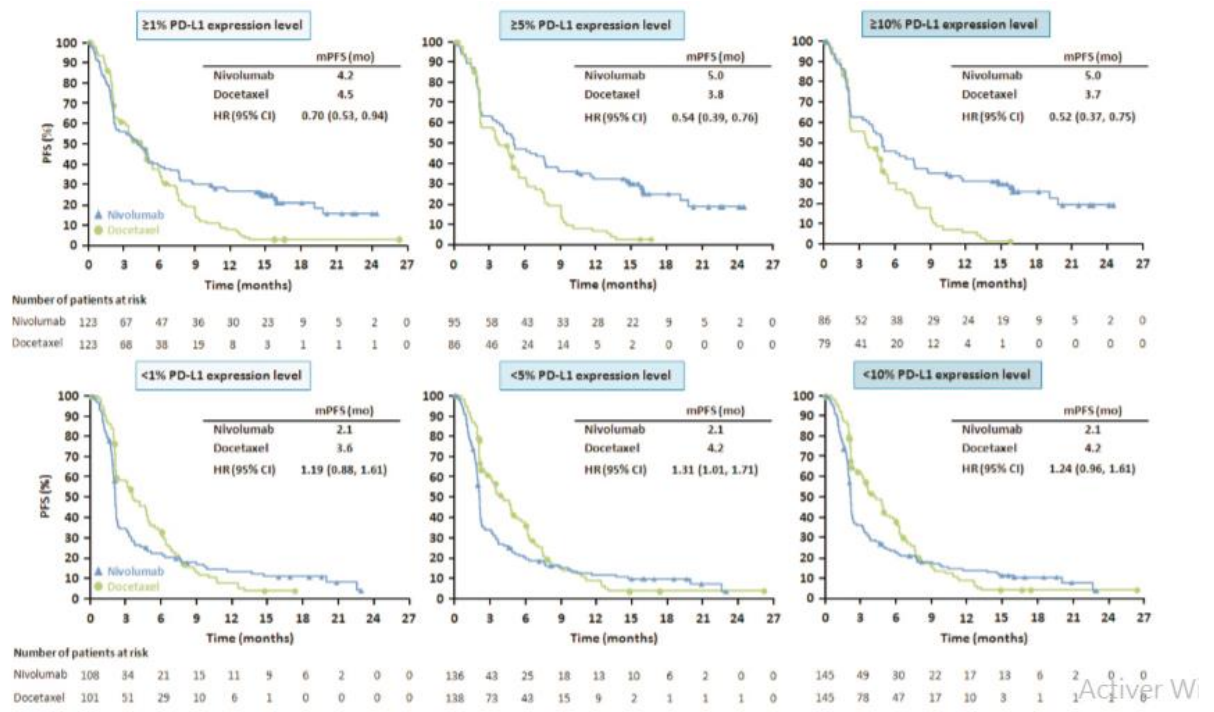


Figure 20 : Survie sans progression selon le seuil de PD-L1 de 1%, 5%,10% pour le Nivolumab et le Docétaxel dans l’essai CheckMate 057 (Borghaei et al., 2015).

La médiane de SSP était de 4.2 mois dans le groupe Nivolumab et de 4.5 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $\geq 1\%$.

La médiane de SSP était de 2.1 mois dans le groupe Nivolumab et de 3.6 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $< 1\%$.

La médiane de SSP était de 5.0 mois dans le groupe Nivolumab et de 3.8 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $\geq 5\%$.

La médiane de SSP était de 2.8 mois dans le groupe Nivolumab et de 4.2 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $< 5\%$.

La médiane de SSP était de 5.0 mois dans le groupe Nivolumab et de 3.7 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $\geq 10\%$.

La médiane de SSP était de 2.2 mois dans le groupe Nivolumab et de 4.2 mois dans le groupe Docétaxel pour le seuil de PD-L1 $< 10\%$.

Etude 3 : Soriot, L. (2019)

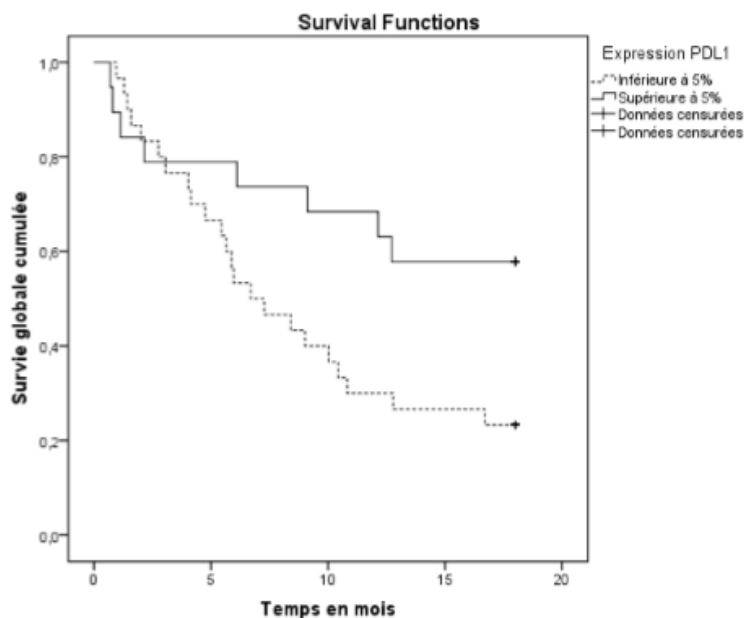


Figure 21 : Survie globale selon le niveau d'expression PD-L1 (supérieur ou non à 5%) (Soriot, 2019).

La médiane de survie globale PD-L1 $\geq 5\%$: > 18 mois versus 6,7 mois.

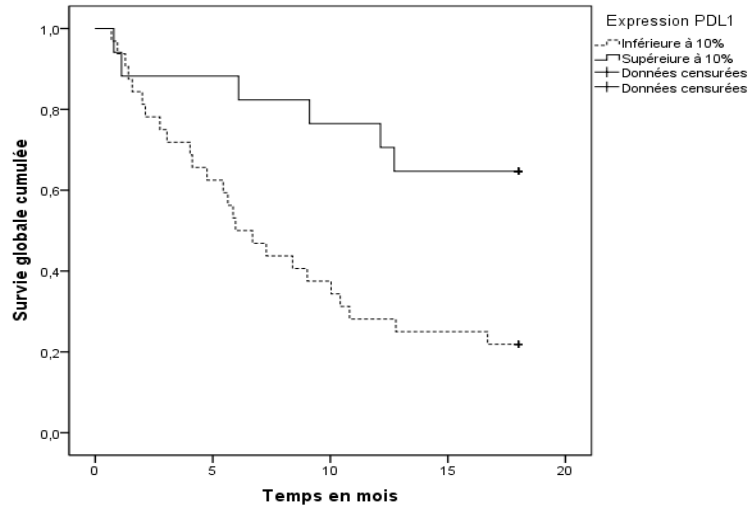


Figure 22: Survie globale à 18 mois selon le niveau d'expression PD-L1 (supérieur ou non à 10%) (Soriot, 2019).

La médiane de SG PD-L1 $\geq 10\%$: >18 mois versus 6 mois.

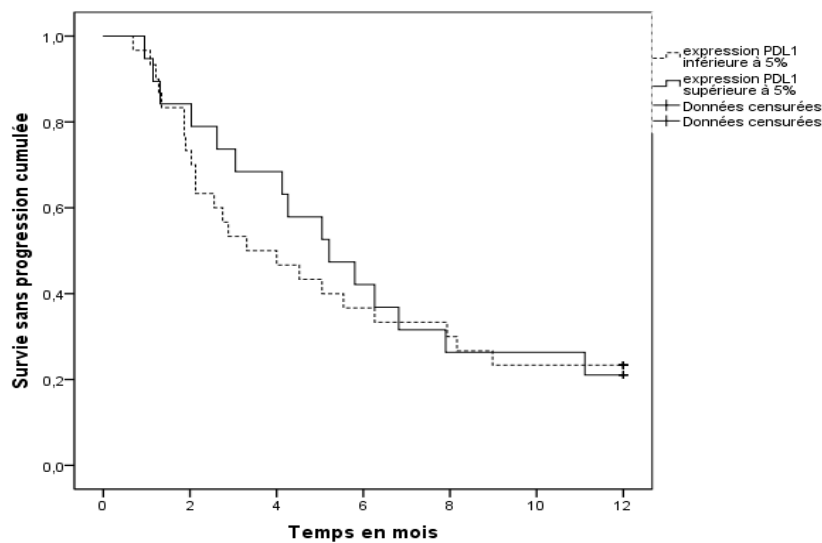


Figure 23 : survie sans progression selon le niveau d'expression PD-L1 (supérieur ou inférieur à 5%) (Soriot, 2019).

La médiane de SSP PD-L1 $\geq 5\%$: 5,2 mois versus 3,3 mois.

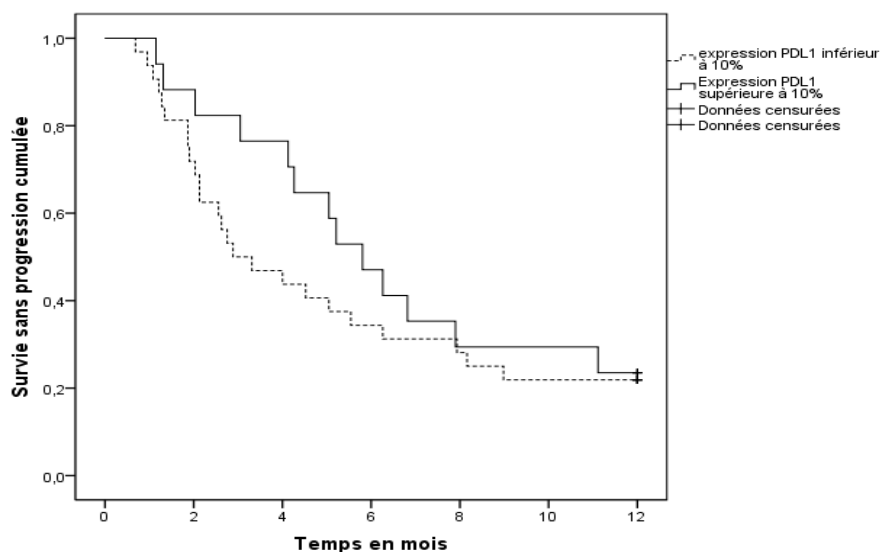


Figure 24 : survie sans progression selon le niveau d'expression PD-L1 (supérieur ou inférieur à 10%) (Soriot, 2019).

La médiane de SSP PD-L1 \geq 10% : 5,8 mois versus 2,9 mois.

Tableau III : Principaux résultats des essais sur la SG et la SSP de Nivolumab des études de (Brahmer et al., 2015 ; Borghaei et al., 2015 ; Soriot, 2019).

Etude	Histologie	Traitement	Survie globale (médiane, mois)	Survie sans progression (médiane, mois)	Taux de survie à 1an (%)	Taux de réponse objective %
CheckMate 017 Brahmer et al. (2015)	CBNPC Epidermoïde	Nivolumab Docétaxel	9,2 6,0	3,5 2,8	42 24	20 9
CheckMate 057 (Borghaei et al. (2015)	CBNPC non épidermoïde	Nivolumab Docétaxel	12,2 9,4	2,3 4,2	51 39	19 12
Soriot, (2019)	CBNPC adénocarcinome/ épidermoïde	Nivolumab	9,02	4,3	/	/

V. 3. Discussion

V.3. 1. Efficacité de Nivolumab

V.3. 1. 1. Survie globale

Dans l'étude CheckMate 017 sur les carcinomes épidermoïdes, il a été démontré une médiane de survie globale dans le bras Nivolumab 9,2 mois (**fig.14**). Cette médiane est relativement similaire à la médiane de survie globale retrouvée dans l'étude de Soriot Lola, sur les adénocarcinomes et non épidermoïdes avec un médian 9,2 mois ainsi que légèrement inférieure à celle retrouvée dans le bras nivolumab de l'essai CheckMate 057 sur les carcinomes non épidermoïdes ou on observe un bénéfice de survie globale avec un bénéfice épidermoïdes de survie globale avec une médiane de 12,2 mois (**fig.17**).

V.3. 1. 2. Survie sans progression

La médiane de survie sans progression de Nivolumab de l'étude Soriot Lola était légèrement supérieure (4,3 mois), par rapport à celle de l'étude CheckMate 017 avec 3,5 mois (**fig.15**) et de 2,3 mois dans étude de CheckMate 057 (**fig.18**).

V.3.2. Expression de PD-L1

L'expression de PD-L1 était recherchée rétrospectivement sur des biopsies tumorales à l'aide de l'automate d'immunohistochimie Dako (CheckMate 057). Les seuils de positivité retenus étaient 1%, 5% ou 10% (**Borghaei et al., 2015**).

Les résultats de l'étude CheckMate 057 ont montré l'existence d'une corrélation entre l'efficacité du traitement par Nivolumab et l'expression tumorale de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde avancé (**fig.19 ; fig.20**).

La présence d'une surexpression tumorale de PD-L1 était associée à une meilleure réponse au traitement par Nivolumab, et un bénéfice de SG et SSP quelque soit le seuil retenu.

Ceci souligne l'hypothèse qu'il existe un microenvironnement différent au sein des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes non épidermoïdes (**Borghaei et al., 2015**).

Ce résultat est en accord avec les résultats de l'étude Soriot Lola, qui a trouvé qu'une expression PD-L1 positive au seuil de 5% améliorerait la SG des patients traités par Nivolumab pour un CBNPC (**fig.21**), donc une expression de PD-L1 supérieur à 5% est significativement associé à un bon pronostic, par contre aucune différence significative de l'expression de PD-L1 quel que soit le seuil n'a été mise en évidence sur la SSP.

A l'inverse, les résultats de l'étude CheckMate 017 chez les patients présentant d'un CBNPC avancé de type épidermoïde n'ont pas montré de corrélation entre l'efficacité du traitement par Nivolumab et l'expression tumorale de PD-L1 quel que soit le seuil choisi mais montré un bénéfice significatif de survie en termes de SSP et de SG (**fig.16**).

Les chercheurs pensent que le manque d'association entre l'expression et l'efficacité de PD-L1 n'est probablement pas lié à la performance du test PD-L1 mais est plutôt fonction d'interactions complexes entre les tumeurs et le système immunitaire (**Brahmer et al., 2015**).

Au moins deux groupes de chercheurs ont suggéré que la charge mutationnelle ou les combinaisons de marqueurs immunitaires pourraient prédire quels patients seraient plus susceptibles de bénéficier de l'inhibition du point de contrôle PD-1 (**Herbst et al., 2015**), (**Rizvi et al., 2015**). Les données de la présente étude CheckMate 017 indiquent que le test PD-L1 n'est pas nécessaire pour éclairer les décisions de traitement concernant l'utilisation du nivolumab dans le traitement de deuxième ligne du CPNPC épidermoïde et que les patients peuvent avoir un bénéfice de survie indépendant de PD-L1 niveau d'expression (**Brahmer et al., 2015**).

Ces résultats justifient qu'il n'est pas nécessaire de tenir compte de l'évaluation de l'expression tumorale de PD-L1 pour décider de l'utilisation de Nivolumab dans le traitement de 2ème ligne di CBNPC épidermoïde.

V.3. 3.Effets secondaires

L'étude de Soriot Lola retrouve des effets secondaires liés au traitement pour 8 patients soit 16% (**Soriot, 2019**). Le Nivolumab a dû être arrêté définitivement pour 4% des patients. Ainsi dans l'essai CheckMate 017, le taux d'arrêt de traitement pour événements indésirables liés au traitement était de 3.1% et de 4.9% dans l'essai CheckMate 057 (**Brahmer et al., 2015 ; Borghaei et al., 2015**).

Les effets indésirables sont liés au développement de complications auto-immunes. Ils concernent le système endocrinien notamment au niveau de l'hypophyse de la thyroïde et des surrénales (fatigue, maux de tête, troubles psychiques, hypotension, diabète). Il y a des effets cutanés (prurit, rash, et desquamation), pulmonaires (pneumopathie interstitielle, toux, dyspnée), hépatiques (anomalies des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) ou bilirubine totale, ictère), gastro-intestinaux (diarrhées, douleur abdominale, présence de sang ou mucus dans les selles), et rénaux (oligo-anurie) (**Brahmer et al., 2015 ; Borghaei et al., 2015 ; Soriot, 2019**).

V.3.4. Mutations de *KRAS* et d'*EGFR*

L'étude CheckMate 057 a mis en évidence que la présence d'une mutation de *KRAS* était en faveur d'une meilleure réponse au traitement par Nivolumab. Par ailleurs, l'absence d'une mutation d'*EGFR* était plutôt en faveur d'une meilleure réponse au traitement par Nivolumab (**Borghaei et al., 2015**).

Conclusion

Conclusion et perspectives

L'immunothérapie acquiert une place de plus en plus importante dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC avancés grâce au développement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire: anticorps anti CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1.

Le Nivolumab, premier anticorps anti-PD-1 à avoir obtenu une AMM dans le traitement du CBNPC avancé.

Les patients traités par Nivolumab pouvaient avoir un bénéfice significatif de survie, en termes de SSP et de SG, indépendamment du niveau d'expression tumorale de PD-L1 (CheckMate 017).

Une association prédictive entre l'expression tumorale de PD-L1 est le bénéfice du traitement par nivolumab. Le bénéfice de Nivolumab est observé dans toute la population, même s'il semble plus important pour les patients exprimant PD-L1 (CheckMate 057).

L'expression PD-L1 au seuil de 5% était un facteur de bon pronostic de réponse au Nivolumab en termes de survie globale, sans influence sur la survie sans progression, l'expression PD-L1, est donc uniquement un marqueur pronostique dans l'étude Soriot L.

Dans la perspective de mieux définir la place de Nivolumab dans la prise en charge du CBNPC avancé, il serait intéressant de réaliser une étude prospective et multicentrique afin d'identifier des facteurs prédictifs de réponse et ainsi de mieux cibler la population à traiter pour limiter les pertes de chance et les coûts, et réaliser des recherches supplémentaires pour identifier les biomarqueurs pertinents qui ont une sensibilité et une spécificité suffisantes pour prédire quels patients sont le plus susceptible d'en bénéficier.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Adam.D, Perotin.J, Lebargy.F, Birembaut.P, Deslée. G, Coraux, 2013. Régénération de l'épithélium des voies aériennes: 3.

Alan S, James L, 2006. Histologie humaine. (3):181-199.

Alavanja, M. C., Brownson, R. C., Boice Jr, J. D., Hock, E. (1992). Preexisting lung disease and lung cancer among non smoking women. American journal of epidemiology, 136(6), 623-632.

Lippman, S. M., & Spitz, M. R. (2001). Lung cancer chemoprevention: an integrated approach. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 19(18 Suppl), 74S–82S.

Albain, K. S., Crowley, J. J., Turrisi III, A. T., Gandara, D. R., Farrar, W. B., Clark, J. I., Livingston, R. B. (2002). Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non–small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. Journal of clinical oncology, 20(16), 3454-3460.

Amiel J. L, Rouësse J., Machover D. Abrégé de cancérologie 1976 ; Masson, Paris : 139-42.

B

Beasley, M. B. (2005). The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. Semin Roentgenol, 40, 90-97.

Bessö, A., Nyberg, F., & Pershagen, G. (2003). Air pollution and lung cancer mortality in the vicinity of a nonferrous metal smelter in Sweden. International journal of cancer, 107(3), 448–452.

Boffetta, P., Pershagen, G., Jöckel, K. H., Forastiere, F., Gaborieau, V., Heinrich, J., Rösch, F. (1999). Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. Journal of the National Cancer Institute, 91(8), 697-701.

Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., Barlesi, F. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced non Squamous non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627-1639.

Bouchardy, C., Mitrunen, K., Wikman, H., Husgafvel-Pursiainen, K., Dayer, P., Benhamou, S., Hirvonen, A. (1998). N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk. *Pharmacogenetics*, 8(4), 291-298.

Brahmer, J. R., Drake, C. G., Wollner, I., Powderly, J. D., Picus, J., Sharfman, W. H., Stankevich, E., Pons, A., Salay, T. M., McMiller, T. L., Gilson, M. M., Wang, C., Selby, M., Taube, J. M., Anders, R., Chen, L., Korman, A. J., Pardoll, D. M., Lowy, I., & Topalian, S. L. (2010). Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(19), 3167–3175.

Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Arén Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., Paz-Ares, L., Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*, 373(2), 123–135.

Byrd, R. B., Carr, D. T., Miller, W. E., Payne, W. S., Woolner, L. B. (1969). Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. *Thorax*, 24(5), 573–575.

C

Chater A, 2014. Cancer broncho-pulmonaire et thérapeutique, Thèse pour le doctorat en médecine: 2-12-9-13-18-21-14-15-1.

Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1–10.

Chen, D. S., Irving, B. A., Hodi, F. S. (2012). Molecular pathways: next-generation immunotherapy inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clinical cancer research*, 18(24), 6580-6587.

Chen, Z. Y., Zhong, W. Z., Zhang, X. C., Su, J., Yang, X. N., Chen, Z. H., Yang, J. J., Zhou, Q., Yan, H. H., An, S. J., Chen, H. J., Jiang, B. Y., Mok, T. S., & Wu, Y. L. (2012). EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *The oncologist*, 17(7), 978–985.

Clément-Duchêne, C., Guillemain, F., Paris, C., Régent, D., Martinet, Y. (2010). Protocols for lung cancer screening: Limitations, and consequences. *Revue des maladies respiratoires*, 27(4), 314-328.

Coley W. B. (1910). The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 3(Surg Sect), 1–48.

Cortot, A., Soria, J. C. (2008). Principe des mécanismes d'action des thérapeutiques moléculaires ciblées en cancérologie pulmonaire. *EMC–Pneumologie*, 6-002.

Creelan, B. C. (2014). Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Control*, 21(1), 80-89.

Cruz, C. S. D., Tanoue, L. T., Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*, 32(4), 605-644.

D

Danel, C, Roussel, J, Fabre, A. (2013). Le rôle de l'anatomopathologiste en oncologie thoracique: classification, gestion des prélèvements. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 5(5), 325-330.

De Grève, J., Teugels, E., Geers, C., Decoster, L., Galdermans, D., De Mey, J., Everaert, H., Umelo, I., In't Veld, P., Schallier, D. (2012). Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 76(1), 123–127.

Delacourt, N. (2019). Mesure de l'expression de PD-1 et PD-L1 à la surface des cellules immunitaires circulantes par cryométrie de flux chez les patients atteints de CBNPC métastatiques: étude préliminaire prospective (Doctoral dissertation).

Doll, R., Hill, A. B. (1952). Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung. British medical journal, 2(4797), 1271.

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ (Clinical research ed.), 328(7455), 1519.

Dong, H., Zhu, G., Tamada, K., Chen, L. (1999). B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nature medicine, 5(12), 1365-1369.

Dry, J. R., Pavey, S., Pratilas, C. A., Harbron, C., Runswick, S., Hodgson, D., Graham, A. (2010). Transcriptional pathway signatures predict MEK addiction and response to selumetinib (AZD6244). Cancer research, 70(6), 2264-2273.

E

Eberhardt, W. E., Mitchell, A., Crowley, J., Kondo, H., Kim, Y. T., Turrisi III, A., Rami-Porta, R. (2015). The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. Journal of thoracic oncology, 10(11), 1515-1522.

Elaine M, 2008. Biologie humaine, principe d'anatomie et de physiologie. (8):468-490. (16)
Kierszenbaum A, 2006. Histologie et biologie cellulaire. Deboeck (1): 340-361.

F

Ferretti, G., Jankowski, A., Calizzano, A., Moro-Sibilot, D., Vuillez, J. P. (2008). Imagerie radiologique et TEP Scanner dans les cancers du poumon. Journal de Radiologie, 89(3), 387-402.

Fife, B. T., Pauken, K. E., Eagar, T. N., Obu, T., Wu, J., Tang, Q., Bluestone, J. A. (2009). Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. Nature immunology, 10(11), 1185-1192.

Fouatih A, Mokhtari L, Ammour F et Nail Bahloul. 19 ème Rapport, Décembre 2012- Résultats de l'année 2011. Le registre du cancer d'Oran 2012; 27p.

G

Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leighl, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M. J., Felip, E., Lee, J. S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J. C., Dolled-Filhart, M., Rutledge, R. Z., KEYNOTE-001 Investigators (2015). Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, 372(21), 2018–2028.

Gautschi, O., Pauli, C., Strobel, K., Hirschmann, A., Printzen, G., Aebi, S., Diebold, J. (2012). A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 7(10), e23–e24.

Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., Rami-Porta, R. (2016). The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), 39-51.

Groussard, O., Daste, G. (2001). Anatomie pathologique des cancers bronchopulmonaires. *EMC Pneumol*, 6, 1-17.

Guilleminault, L., Carmier, D., Heuzé-Vourc'h, N., Diot, P., Pichon, E. (2015). Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules: inhibition de la voie PD1/PDL1. *Revue de Pneumologie Clinique*, 71(1), 44-56.

H

Hackshaw, A. K., Law, M. R., Wald, N. J. (1997). The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ (Clinical research ed.)*, 315(7114), 980–988.

Hammond E. C. (1968). Quantitative relationship between cigarette smoking and death rates.

Hammouda D et al registre des tumeurs d'Alger année 2003 – Rapport d'activités. Institut national de santé publique, Alger. 2003.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674.

Hendriks, L., Besse, B. (2018). New windows open for immunotherapy in lung cancer.

Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O., Gordon, M. S., Sosman, J. A., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Gettinger, S. N., Kohrt, H. E., Horn, L., Lawrence, D. P., Rost, S., Leabman, M., Xiao, Y., Mokatrin, A., Koeppen, H., Hegde, P. S., Mellman, I., Hodi, F. S. (2014). Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, 515(7528), 563–567.

Herbst, R. S., Soria, J. C., Kowanetz, M., Fine, G. D., Hamid, O., Gordon, M. S., Kohrt, H. E. (2014). Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, 515(7528), 563-567.

I

Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*, 11(11), 3887–3895.

Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T., & Minato, N. (2002). Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), 12293–12297.

J

Jean Trédaniel. 2004, *Thérapeutique biologique des cancers bronchiques*: 5-10.

K

Khleif, S., Lutzky, J., Segal, N., Antonia, S., Blake-Haskins, A., Stewart, R., Wolchok, J. (2013, September). MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody with modified Fc domain: preclinical evaluation and early clinical results from a phase 1 study in patients with advanced solid tumors. In *European Journal of Cancer* (Vol. 49, pp. S161-S161).

Kierszenbaum A, 2006. *Histologie et biologie cellulaire*. Deboeck (1) : 340-361.

Knox, J. F., Holmes, S., Doll, R., Hill, I. D. (1968). Mortality from lung cancer and other causes among workers in an asbestos textile factory. *British journal of industrial medicine*, 25(4).

Koivunen, J. P., Mermel, C., Zejnullahu, K., Murphy, C., Lifshits, E., Holmes, A. J., Lee, J. (2008). EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clinical cancer research*, 14(13), 4275-4283.

L

Lacombe M, 2000, précis d'anatomie et de physiologie humaine. Lamave (1): 94-96.

Lantuejoul, S. (2014). Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs préneoplasies. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 6(4), 346-357.

Lantuejoul, S., Rouquette, I., Brambilla, E., & Travis, W. D. (2016, January). New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia. In *Annales de pathologie* (Vol. 36, No. 1, pp. 5-14).

Latchman, Y., Wood, C. R., Chernova, T., Chaudhary, D., Borde, M., Chernova, I., Greenfield, E. A. (2001). PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nature immunology*, 2(3), 261-268.

Lee, M. S., Su, L., & Christiani, D. C. (2010). Synergistic effects of NAT2 slow and GSTM1 null genotypes on carcinogen DNA damage in the lung. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 19(6), 1492-1497.

Les traitements des cancers du poumon, avril 2010, collection Guides de référence Cancer info, INCa : 21-41.

M

Marshall, A. L., & Christiani, D. C. (2013). Genetic susceptibility to lung cancer--light at the end of the tunnel?. *Carcinogenesis*, 34(3), 487-502.

Mascaux, C. (2014). Aspects biologiques des cancers bronchiques. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 6(4), 311-319.

McDermott, D., Haanen, J., Chen, T. T., Lorigan, P., O'day, S., & MDX010-20 investigators. (2013). Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Annals of Oncology*, 24(10), 2694-2698.

McKinley, M; O'Lon hlein, V; Bidle, T. (2014). Le système respiratoire. *Anatomie et physiologie* .Ed Maloine; 23: 1025-1110.

McWilliams, J. E., Sanderson, B. J., Harris, E. L., Richert-Boe, K. E., & Henner, W. D. (1995). Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 4(6), 589-594.

Moro-Sibilot, P., Urban, P., Zalcman, P., Quoix, P., Mazières, P., Astoul, P., Melloni, P. (2015). Tumeurs du poumon, primitives et secondaires item 157.

N

Nakajima, T., Elovaara, E., Anttila, S., Hirvonen, A., Camus, A. M., Hayes, J. D., Vainio, H. (1995). Expression and polymorphism of glutathione S-transferase in human lungs: risk factors in smoking-related lung cancer. *Carcinogenesis*, 16(4), 707-711. National Cancer Institute monograph, 28, 3–8.

P

Pardoll D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews. Cancer*, 12(4), 252–264.

Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264.

Pemble, S., Schroeder, K. R., Spencer, S. R., Meyer, D. J., Hallier, E., Bolt, H. M., Taylor, J. B. (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochemical Journal*, 300(1), 271-276.

Pershagen, G., Akerblom, G., Axelson, O., Clavensjö, B., Damber, L., Desai, G., Enflo, A., Lagarde, F., Mellander, H., & Svartengren, M. (1994). Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *The New England journal of medicine*, 330(3), 159–164.

Peto R. (1986). Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. IARC scientific publications, (74), 23–33.

Pirker, R., Pereira, J. R., von Pawel, J., Krzakowski, M., Ramlau, R., Park, K., de Marinis, F., Eberhardt, W. E., Paz-Ares, L., Störkel, S., Schumacher, K. M., von Heydebreck, A., Celik, I., & O'Byrne, K. J. (2012). EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *The Lancet. Oncology*, 13(1), 33–42.

R

Ramé A, Thérand S, 2009. Anatomie et physiologie: 190-191.

Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., O'Brien, M. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *N engl J med*, 375, 1823-1833.

Rice TW, Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Mc Kneally MF, et Boyden EA. 1955, Segmental anatomy of the lung. New York: McGraw Hill Book; 1-276.

Riely, G. J., Johnson, M. L., Medina, C., Rizvi, N. A., Miller, V. A., Kris, M. G., Ginsberg, M. S. (2011). A phase II trial of Salirasib in patients with lung adenocarcinomas with KRAS mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(8), 1435-1437.

Rizvi, N. A., Hellmann, M. D., Snyder, A., Kvistborg, P., Makarov, V., Havel, J. J., Miller, M. L. (2015). Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non–small cell lung cancer. *Science*, 348(6230), 124-128.

S

Schreiber, R. D., Old, L. J., Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science (New York, N.Y.)*, 331(6024), 1565–1570.

Seki, Y., Yamamoto, N., Tamura, Y., Goto, Y., Shibata, T., Tanioka, M., Asahina, H., Nokihara, H., Yamada, Y., Shimamoto, T., Noguchi, K., Tamura, T. (2012). Phase I study for ridaforolimus, an oral mTOR inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69(4), 1099–1105.

Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Solomon, B. J., Riely, G. J., Gainor, J., Engelman, J. A., Salgia, R. (2011). Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. *The lancet oncology*, 12(11), 1004-1012.

Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., Tan, E. H., Hirsh, V., Thongprasert, S., van Kooten, M. (2005). Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(2), 123-132.

Shields, P. G. (2002). Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene*, 21(45), 6870-6876.

Song, N., Tan, W., Xing, D., & Lin, D. (2001). CYP 1A1 polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: a case-control study in China. *Carcinogenesis*, 22(1), 11-16.

Soriot, L. (2019). Évaluation de l'expression de PD-L1 comme biomarqueur de réponse au Nivolumab dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules résultats établis à partir d'une cohorte de patients traités au CHU d'Amiens de juin 2015 à juin 2016

Spurr, N. K., Gough, A. C., Chinegwundoh, F. I., & Smith, C. A. (1995). Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes as modifiers of cancer risk. *Clinical chemistry*, 41(12), 1864-1869.

T

Talay, O., Shen, C. H., Chen, L., & Chen, J. (2009). B7-H1 (PD-L1) on T cells is required for T-cell-mediated conditioning of dendritic cell maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2741-2746.

Tapsoba, T. L., Diendéré, G. G. W., Sanon, H., Ouattara, T. F., Ouédraogo, S. J., Gansonré, V., Bambara, A. (2013). Contribution de la scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension des cancers au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo (CHUYO): à propos de 70 cas. *Médecine Nucléaire*, 37(10-11), 466-471.

Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In samet J, éd *Epidemiology of lung cancer. Lung biology in Health and Disease*, 1994, 74, 397-

Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2012). Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Current opinion in immunology*, 24(2), 207-212.

Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Leming, P. D. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454.

Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., Nicholson, A. G. (2015). Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1240-1242.

Trédaniel, J. (2004). *Le cancer du poumon*.

Turpin A, Bonnetterre J. *Cancérologie module 10*. Paris: Vernazobres-Grego; 2013.

V

Van Den Broeck, A. (2009). *ASPECTS EPIGENETIQUES DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES & IMPLICATION DE L'HISTONE ACETYLTRANSFERASE Tip60* (Doctoral dissertation).

Vignot. S, Tassen. G, Solub. D, Wilkowsky. C. *Thérapie moléculaires ciblées. Traité de médecine Akos 2015*; 10(4): 1-7.

Vineis, P., Veglia, F., Benhamou, S., Butkiewicz, D., Cascorbi, I., Clapper, M. L., Kihara, M. (2003). CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2,451 cases and 3,358 controls. *International journal of cancer*, 104(5), 650-657.

W

Wissler, M. P. (2012). *Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1000 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU-CAV de Nancy* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

Wong, R. M., Scotland, R. R., Lau, R. L., Wang, C., Korman, A. J., Kast, W. M., Weber, J. S. (2007). Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *International immunology*, 19(10), 1223-1234.

Wu, X., Zhao, H., Suk, R., Christiani, D. C. (2004). Genetic susceptibility to tobacco-related cancer. *Oncogene*, 23(38), 6500-6523.

Z

Zienolddiny, S., Campa, D., Lind, H., Ryberg, D., Skaug, V., Stangeland, L. B., Haugen, A. (2008). A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in smokers. *Carcinogenesis*, 29(6), 1164-1169.

Annexes

La liste des annexes

Annexe I : Classification OMS 2015 des cancers bronchiques (Travis et al., 2015).

<p>Adénocarcinome</p> <ul style="list-style-type: none">• Lésions pré-invasive:<ul style="list-style-type: none">✓ Hyperplasie adénomateuse atypique✓ Adénocarcinome in situ (ancien carcinome bronchioalvéolaire ≤3cm) non mucineux, musineux• Adénocarcinome à invasion minimale (tumeur à prédominance lépidique: ≤3cm avec une invasion estimée à ≤5cm ou moins de 10% de la tumeur) : non mucineux, musineux• Adénocarcinome invasif<ul style="list-style-type: none">✓ Adénocarcinome lépidique✓ Adénocarcinome acineux✓ Adénocarcinome papillaire✓ Adénocarcinome Micropapillaire✓ Adénocarcinome solide• Variantes<ul style="list-style-type: none">✓ Adénocarcinome mucineux invasif✓ Adénocarcinome colloïde✓ Adénocarcinome fœtale✓ Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)
<p>Carcinome épidermoïde</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Lésion pré invasive : carcinome épidermoïde in situ✓ Carcinome épidermoïde kératinisant✓ Carcinome épidermoïde non kératinisant✓ Variant: carcinome épidermoïde basaloïde
<p>Tumeur neuroendocrines</p> <ul style="list-style-type: none">• Carcinome à petite cellules<ul style="list-style-type: none">✓ Variante: carcinome à petite cellules combiné• Carcinome neuroendocrine à grandes cellules<ul style="list-style-type: none">✓ Variante: carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné• Tumeur carcinoïdes<ul style="list-style-type: none">✓ Lésion pré invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire✓ Carcinoïde typique✓ Carcinoïde atypique
<p>Carcinome à grandes cellules</p>

Carcinome adénoquameux
Carcinome pléomorphe, à cellules fusiformes et à cellules géantes
Carcinosacrome
Blastome pulmonaire
Autres et carcinomes non classée <ul style="list-style-type: none"> ✓ Carcinome de type lymphoépithélial ✓ Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec T(15;9)
Carcinome de type glande salivaire <ul style="list-style-type: none"> ✓ Carcinome muco-épidermoïde ✓ Carcinome adénoïde kystique ✓ Carcinome épithélial-myoépithélial

Annexe II : La classification TNM 2016 des tumeurs du poumon (Goldstraw et al., 2016).

Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à dire Pas dans les bronches souches).
	T1a : < 1cm
	T1b : ≥ 1 cm et < 2 cm
	T1c : ≥ 2 cm et < 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension <ul style="list-style-type: none"> -envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène -existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
	T2a : ≥ 3 cm mais < 4 cm
	T2b : ≥ 4 cm mais < 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -nodules tumoraux dans le même lobe.

T4	<p>Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
-----------	---

Nx	Envahissement locorégional inconnu
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N1a: 1 seule station N1 atteinte
	N1b: Plusieurs stations N1 atteintes
N2	Métastases dans les ganglions médiastin aux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N2a1 : seule station N2 atteinte sans N1 « <i>skip metastasis</i> »
N3	N2b : 1 seule station N2 avec atteinte N1
	N2c : Plusieurs stations N2 atteintes

N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
-----------	---

M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases :
	M1a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie Maligne ou péricardite maligne
	M1b : 1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c : Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Résumé

Le cancer bronchique est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde, avec 1.6 millions de nouveaux cas par an. L'immunothérapie fait partie des nouvelles options de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), dont l'un des principaux marqueurs pronostiques est l'expression tumorale de PD-L1. Cette étude présente des données de vie réelle issues de la pratique clinique du Nivolumab, et leur corrélation à l'expression de PD-L1.

Cette étude rétrospective fait sur des patients suivis pour un CBNPC de stade avancé et qui avaient reçu un traitement par Nivolumab. Une analyse immunohistochimique était conduite pour déterminer le taux de PD-L1.

Les résultats obtenus sont les suivants pour les trois études par ordre, les patients traités par Nivolumab pouvaient avoir un bénéfice significatif de survie, en termes de SSP et de SG, indépendamment du niveau d'expression tumorale de PD-L1. Une association prédictive entre l'expression tumorale de PD-L1 est le bénéfice du traitement par Nivolumab et l'expression PD-L1 au seuil de 5% était un facteur de bon pronostic de réponse au Nivolumab en termes de survie globale, sans influence sur la survie sans progression, l'expression PD-L1, est donc uniquement un marqueur pronostique.

Mots clés : cancer bronchique, immunothérapie, Nivolumab, PD-L1.

Abstract

Lung cancer is one of the most common cancers in the world, with 1.6 million new cases per year. Immunotherapy is one of the new treatment options for non-small cell lung cancer (NSCLC), one of the main prognostic markers of which is tumor expression of PD-L1. This study presents real-life data from the clinical practice of Nivolumab, and their correlation to PD-L1 expression.

This work is retrospective studie including patients followed for advanced stage NSCLC who had received treatment with Nivolumab. Immunohistochemical analysis was conducted to dertermine the rate of PD-L1.

The results obtained are as follows for the three studies in order, patients treated with Nivolumab could have a significant survival benefit, in terms of progression-free survival and overall survival, regardless of the level of tumor expression of PD-L1. A predictive association between tumor PD-L1 expression is the benefit of treatment with Nivolumab and PD-L1 expression at the 5% was a good prognostic factor of response to Nivolumab in terms of overall survival, without influence on progression-free survival, PD-L1 expression, is only a prognostic marker.

Key words : lung cancer, Immunotherapy, Nivolumab, PD-L1.

المخلص

يعد سرطان الشعب الهوائية من أكثر أنواع السرطانات شيوعًا في العالم ، حيث توجد 1.6 مليون حالة جديدة كل عام.

يعد العلاج المناعي أحد خيارات العلاج الجديدة لسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة. وهو أحد العلامات الإنذارية الرئيسية التي تعبر عن الورم .

تقدم هذه الدراسة بيانات واقعية من الممارسة السريرية لـ Nivolumab ، وارتباطها بتعبير PD-L1. يعتمد هذا العمل على دراسات بأثر رجعي بما في ذلك المرضى الذين تمت متابعتهم للمرحلة المتقدمة من CBNPC الذين تلقوا العلاج باستخدام Nivolumab.

تم إجراء مزيد من التحليل الكيميائي المناعي عندما لم يكن مستوى PD-L1 متاحًا بالفعل. النتائج التي تم الحصول عليها هي كما يلي للدراسات الثلاث بالترتيب، والمرضى الذين يعالجون مع Nivolumab يمكن أن يكون لها اثر كبير على البقاء على قيد الحياة، والتعبير PD-L1 في 5 عتبة كان عامل من الاستجابة الجيدة لاستجابة بـ Nivolumab من حيث البقاء على قيد الحياة، دون تأثير على البقاء على قيد الحياة دون التقدم.

الكلمات المفتاحية

سرطان الشعب الهوائية، العلاج المناعي، Nivolumab, PD-L1.