

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

2015

THÈSE N°

Caractéristiques clinico-patho-radiologiques des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant PDL1 : étude des cas du CHU Dupuytren

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 9 octobre 2015

par

Aude SAINT-PAUL

née le 21 février 1988, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur MELLONI Boris.....Président

Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole Juge

M. le Professeur VERGNENEGRE Alain Juge

M. le Professeur VINCENT François Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

2015

THÈSE N°

Caractéristiques clinico-patho-radiologiques des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant PDL1 : étude des cas du CHU Dupuytren

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 9 octobre 2015

par

Aude SAINT-PAUL

née le 21 février 1988, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur MELLONI Boris.....Président
Mme le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole Juge
M. le Professeur VERGNENEGRE Alain Juge
M. le Professeur VINCENT François Juge

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la
REDACTION des DEDICACES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATO-VENEROLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CAIRE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRAVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service

FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Hospitalier	M. Odile Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE- TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

	Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT M-P	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service de l'UNITE ONCO- THORACIQUE et CUTANEE
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
----------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER S.	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TCHALLA Achille	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

PROFESSEURS ASSOCIES

DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
-------------------------	---

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie Professeur des Universités Emérite

VALLAT Jean-Michel Professeur des Universités Emérite

Le 09 septembre 2014

A mes parents chéris. Je tiens à vous remercier pour votre présence, votre soutien et votre affection tout au long de ces années. Maman, même si je valide tes mantras à deux roues, je t'en propose un autre, emprunté au général Alexis L'Hotte « En avant, calme et droit ».

A Pierre, sur ma route, chaque année passée à la fac ou à l'hôpital, merci d'avoir toujours été là pour m'écouter, m'apaiser, me faire rire et prendre soin de moi. Ton calme, tes yeux bleus et ton sourire m'ont adouci. Je suis fière de toi, tu as su marquer l'essai dans tes projets de médecine du sport. Je te souhaite de poursuivre dans cette mêlée... (N'oublie pas ton protège-dents !!).

A (Hello... !) Bénédicte, même si ce n'est pas toujours facile, merci d'ouvrir nos conversations du dimanche midi à d'autres horizons. Je te souhaite tout plein de bonheur ainsi qu'à Nicolas.

A mon boudin Clotilde, merci pour tes encouragements et tes cartes qui ont rythmé mon année. Je te souhaite de continuer sur cette belle lancée. Même si tu ne peux pas être là aujourd'hui, ta place est réservée.

Aux copiiiiiiiiines, Hélène, Elena, Anne-Sophie, Audrey-Anne, Charlotte, Lise, Marie, Stéphane, merci pour toutes ces années de folies, ces voyages, ces semaines au ski, ces weekend end et ces belles soirées! On ne se voit jamais assez !

A Maxime, mon frisé préféré. Même si tu n'as pas toujours de réseau, tu es toujours là dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour cette belle amitié.

A Mathieu, mon autre frisé préféré. J'espère que cette thèse apportera un peu plus à ton Modjo (en fait, tu es le seul à qui j'en voudrais de ne pas la lire !). Prends grand soin d'Hélène.

A Marion, François, Flo, merci d'avoir suivi à Limoges ! ;-)

A Justine et Odile, vous m'avez bien manqué cette année, mais c'est pour mieux vous retrouver !!

A mes BCQVVDB, Mh et Claky, Rome un jour, MICI toujours !

A la fine (ou pas !) équipe des Jean, Serge et autre Soshana.

A la brochette des « soirées filles », et aux autres belles rencontres de Limoges.

A Elodie et Eve, merci pour votre coaching intensif durant mon internat !

A Thibault, dont j'admire le courage de poursuivre avec la médecine. Je t'attends avec impatience dans le service !

A Arnaud, merci d'avoir partagé avec moi ta passion pour la VNI et pour Kendji !

A toute l'équipe de Pathologies Respiratoires et de l'UOTC, j'ai plaisir à venir travailler avec vous en novembre.

A Nadine et Fabienne, encore merci pour la sortie et la re-sortie des dossiers !

Aux équipes d'Oncologie médicale du CHU de Limoges et du CH de Brive, à l'équipe des EFR, à l'équipe de Réanimation médicale du CHU de Limoges, à l'équipe de Pneumologie du CMS de Sainte-Feyre, merci pour votre accueil toujours bienveillant et dans la bonne humeur.

Remerciements

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur MELLONI Boris

Professeur des Universités de Pneumologie

pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir fait évoluer, toujours avec gentillesse, dans cette belle spécialité qu'est la pneumologie.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A notre maître et juge,

Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole

Professeur des Universités de Cancérologie

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de m'avoir reçue dans votre service. J'ai ainsi pu profiter de votre énergie et de votre pédagogie. Veuillez

trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur VERGNENEGRE Alain

Professeur des Universités d'Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

Qui est à l'origine de ce travail. Merci de m'avoir mis le pied à

l'étrier en oncologie thoracique et pour la confiance que vous m'accordez. Veuillez

accepter l'expression de ma respectueuse gratitude.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur VINCENT François

Professeur des Universités de Physiologie

Pour avoir accepté sans hésiter de juger ma thèse. Je vous remercie pour m'avoir initiée avec enthousiasme à la recherche fondamentale. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Liste des abréviations.....	17
Introduction	18
1. Première partie : Rappels	20
1.1. Le cancer broncho-pulmonaire	20
1.1.1. Epidémiologie	20
1.1.2. Principales anomalies biomoléculaires du cancer broncho-pulmonaire et caractéristiques clinico-pathologiques principales.....	20
1.1.2.1. Mutation de l'EGFR.....	21
1.1.2.2. Réarrangement EML4-ALK.....	21
1.1.2.3. Mutation KRAS	22
1.1.2.4. Mutation BRAF.....	22
1.1.2.5. Mutation PI3KCA.....	23
1.1.2.6. Mutation HER2.....	23
1.2. Immunité et cancer	25
1.2.1. Immunosurveillance tumorale	25
1.2.1.1. Immunité innée	25
1.2.1.2. Immunité adaptative.....	27
1.2.2. Echappement tumoral à l'immunosurveillance	29
1.2.2.1. « Invisibilité de la cellule tumorale »	31
1.2.2.2. Résistance à l'apoptose	31
1.2.2.3. Production de cytokines inhibitrices de l'immunité.....	32
1.2.2.4. Le microenvironnement tumoral	34
1.3. Voie PD1/PDL1	35
1.3.1. Composante structurelle	35
1.3.2. Voie de signalisation de PD1	36
1.3.3. Voie PD1/PDL1 dans le cancer.....	37
1.4. Anticorps anti-PD1 et anticorps anti-PDL1 dans le CBNPC	39
1.4.1. Anticorps anti-PD1	40
1.4.1.1. Nivolumab.....	40
1.4.1.2. Pembrolizumab	42
1.4.2. Anticorps anti-PDL1	42
1.4.2.1. BMS-936559.....	42
1.4.2.2. MPDL3280A.....	43
1.4.2.3. MEDI-4736.....	44
1.4.3. Expression de PDL1 et taux de réponse aux immunothérapies	44
2. Deuxième partie : Etude clinique	46
2.1. Matériel et méthodes	46
2.1.1. Caractéristiques de l'étude.....	46
2.1.2. Population étudiée	46
2.1.3. Critères d'inclusion.....	46
2.1.4. Critères d'exclusion.....	46
2.1.5. Recueil de données	47
2.1.6. Analyse statistique utilisée pour l'analyse de la base de données.....	49
2.2. Résultats	49
2.2.1. Caractéristiques de la population	50
2.2.2. Expression de PDL1	52
2.2.3. Comparaison des caractéristiques clinico-patho-radiologiques en fonction de l'expression de PDL1	53
2.2.3.1. Expression de PDL1 et caractéristiques clinico-pathologiques.....	53
2.2.3.2. Expression de PDL1 et caractéristiques radiologiques.....	56
2.3. Discussion	59
2.3.1. Limites du travail.....	59

2.3.2. Expression de PDL1	59
2.3.3. Caractéristiques clinico-pathologiques	60
2.3.4. Profil biomoléculaire.....	64
2.3.5. Caractéristiques radiologiques	66
Conclusion et perspectives.....	69
Références bibliographiques	70

Liste des abréviations

CBNPC : Cancer bronchique Non à Petites Cellules

CDs : Cellules Dendritiques

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CTLs : Lymphocytes T Cytotoxiques

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EML4-ALK : Echinoderm Microtubule associated protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IDO : Indoléamine 2,3 DiOxygénase

IL : Inter Leukine

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

KRAS : Kristen Rat Sarcoma viral oncogene homolog

NK : Natural Killer

PD1 : Programmed cell Death protein 1

PDL1 : Programmed Death Ligand 1

PN : Polynucléaires Neutrophiles

TCR : T-Cell Receptor

TILs : Lymphocytes Infiltrants des Tumeurs

TGF : Tumor Growth Factor

Tregs : Lymphocytes T régulateurs

Introduction

Les cancers broncho-pulmonaires sont des cancers fréquents et de mauvais pronostic. Ces dix dernières années, la prise en charge du cancer du poumon a bien évolué. La survie médiane des patients atteints d'un cancer du poumon métastatique bénéficiant d'une chimiothérapie est entre 8 mois (association sels de platine et molécules de première, deuxième ou troisième génération) (1) et 11,8 mois (association sels de platine et pemetrexed) (2). La survie médiane est allongée à 12,5 mois par l'utilisation du bevacizumab (3). De nombreuses altérations moléculaires des voies de signalisation des tumeurs ont été découvertes, conduisant au développement de thérapies dites ciblées et à la notion de médecine personnalisée (4). Cependant, près de la moitié des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ne présente pas ces mutations et ne peuvent pas bénéficier de ces thérapies ciblées (5). De plus, la plupart des patients recevant une thérapie ciblée pour une altération moléculaire définie développe des résistances après une période plus ou moins longue de traitement (6). La recherche contre le cancer du poumon explore alors d'autres pistes thérapeutiques.

L'une des pistes concerne le rapport paradoxal qui existe entre le système immunitaire et les cellules tumorales. Dans les tumeurs solides, la mise en évidence de points de contrôle inhibiteurs du système immunitaire, telles que les voies CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) ou PD1/PDL1 (Programmed cell Death protein 1/Programmed Death Ligand 1), a conduit au développement d'anticorps les bloquant. Le principe de ces traitements est de restaurer l'immunité anti tumorale lors de la présentation des antigènes tumoraux par les cellules dendritiques soit dans les organes lymphoïdes, soit directement dans l'environnement péri tumoral. L'immunothérapie est déjà depuis quelques années utilisée en dermatologie (7). En effet, l'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA4 a l'Autorisation de Mise sur le Marché dans le mélanome avancé ou métastatique depuis 2013. De la même manière, la mise en évidence de l'expression de ces points de contrôle inhibiteurs dans le CBNPC a conduit la recherche à explorer cette piste dans cette pathologie.

Les résultats sont encourageants. Des réponses objectives et durables ont été observées chez des patients atteints de CBNPC métastatique et traités par des anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 (8,9).

Afin de mieux définir la place de l'immunothérapie dans la prise en charge du CBNPC, des facteurs prédictifs de réponse sont recherchés : des biomarqueurs ou des caractéristiques clinico-pathologiques. Il a été observé de meilleurs taux de réponse chez les patients atteints

de CBNPC exprimant PDL1 par rapport à ceux ne l'exprimant pas (8,10–12). Mais peu de données sont publiées sur le phénotype clinico-pathologique ou radiologique des patients exprimant PDL1.

L'objectif de ce travail était donc de rechercher une corrélation entre les caractéristiques clinico-patho-radiologiques et l'expression de PDL1 chez des patients atteints de CBNPC.

Nous rapportons ici un travail rétrospectif réalisé au Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges portant sur 22 cas de patients atteints de CBNPC dont l'expression de PDL1 était connue. Auparavant, il sera fait quelques rappels sur le CBNPC, l'immunité dans le cancer, la voie PD1/PDL1 et les principaux anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 en cours de développement.

1. Première partie : Rappels

1.1. Le cancer broncho-pulmonaire

1.1.1. Epidémiologie

En France, les données épidémiologiques les plus récentes concernant le cancer du poumon ont été rapportées par l'Institut National de Veille Sanitaire et datent de 2012. L'incidence du cancer du poumon est de 39 495 nouveaux cas estimés en 2012, dont 71% chez l'homme. Le cancer du poumon est au 4ème rang des localisations examinées en termes d'incidence après, le cancer de la prostate, le cancer du sein et le cancer colorectal. L'incidence est 2,78 fois plus grande chez les hommes que chez les femmes. Avec 29 949 décès attribués au cancer du poumon dont 71% chez l'homme, il est au premier rang des décès par cancer. Si l'incidence et la mortalité par cancer du poumon amorcent une baisse chez les hommes depuis 2005, elles ne cessent d'augmenter chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic en 2012 était de 67 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. Au moment du diagnostic, 56% des tumeurs sont métastatiques (stade IV TNM 7^{ème} édition) et 22% sont localement avancées (stade IIIb TNM 7^{ème} édition), ce qui les rend inaccessibles à une prise en charge chirurgicale. L'âge moyen au décès en 2012 était de 69 ans chez l'homme et chez la femme. La survie nette des patients diagnostiqués entre 1989 et 2004 est de 43 % (43 % chez l'homme et 47 % chez la femme) à 1 an, de 14 % (13 % chez l'homme et 18 % chez la femme) à 5 ans, et de 9 % (9 % chez l'homme et 12 % chez la femme) à 10 ans.

Si le tabac est le principal facteur de risque du cancer du poumon, responsable de 81 % des décès par cancer du poumon en France, d'autres facteurs de risque sont également impliqués pour 10 à 20 % dans la genèse de ce cancer : amiante, rayonnements ionisants, radon, silice, métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques,...

1.1.2. Principales anomalies biomoléculaires du cancer broncho-pulmonaire et caractéristiques clinico-pathologiques principales

En 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé classe les carcinomes broncho-pulmonaires en plusieurs types histologiques dont les principaux sont les adénocarcinomes (40% des cas), les carcinomes épidermoïdes (25 à 30% des cas), et les carcinomes à petites cellules (20% des cas).

Ces dix dernières années, de nombreuses altérations biomoléculaires expliquant la cancérogénèse ont été mises en évidence. Cependant, seules certaines altérations

biomoléculaires sont éligibles à une thérapie ciblée dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires.

1.1.2.1. Mutation de l'EGFR

Le gène de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est situé au niveau du bras court du chromosome 7 en 7p12. La protéine EGFR est impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation cellulaire. L'EGFR correspond au prototype des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. Le gène de l'EGFR devient oncogénique par acquisition d'une mutation. Une mutation dite activatrice rend la cellule tumorale hautement dépendante de la voie de signalisation de l'EGFR, conduisant à un état d'addiction oncogénique. Les mutations clairement documentées sont localisées au niveau des exons 18 à 21 du gène de l'EGFR qui codent pour le domaine tyrosine kinase du récepteur. Les mutations activatrices les plus fréquentes, retrouvées dans plus de 90% des cas, sont une délétion E746-A750 au niveau de l'exon 19 et une mutation L858R au niveau de l'exon 21. La mutation T790M au niveau de l'exon 20 est retrouvée dans 5% des cas et correspond à une mutation de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Les mutations de l'EGFR sont observées dans environ 10% des CBNPC de la population caucasienne et dans 40% des CBNPC de la population asiatique. La mutation est plus fréquente chez les non-fumeurs (40%) que chez les fumeurs (7%), et la prévalence de la mutation est encore plus importante chez les non-fumeurs non-exposés au tabagisme passif. La probabilité d'observer une mutation de l'EGFR augmente avec la durée du sevrage tabagique. Les mutations de l'EGFR sont plus fréquentes chez les femmes (17%) que chez les hommes (6%). Elles sont aussi plus fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'un adénocarcinome (16%) que chez les patients atteints d'une autre forme histologique (3%), ce qui explique que seuls les patients atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome bénéficient d'une recherche de mutation de l'EGFR en pratique courante (13).

1.1.2.2. Réarrangement EML4-ALK

Le réarrangement EML4-ALK (Echinoderm Microtubule Associated protein Like 4/Anaplastic Lymphoma Kinase) correspond à une mutation activatrice résultant d'une inversion de chromosome 2p conduisant à la fusion d'EML4 et d'ALK, une tyrosine kinase qui possède une activité pro-oncogénique. Le réarrangement EML4-ALK n'est retrouvé que dans 2 à 7% des adénocarcinomes pulmonaires selon les séries. Il semble plus fréquent dans les tumeurs chez les sujets jeunes, plutôt non-fumeurs même si sa présence est non négligeable

chez les fumeurs actifs. Il semble à peu près aussi fréquent chez les femmes que chez les hommes, et il n'y a pas de susceptibilité ethnique. Bien que de rares cas de mutations synchrones de l'EGFR et d'ALK soient observés, il semble qu'il y ait un certain degré d'exclusion d'autres anomalies moléculaires comme les mutations de l'EGFR ou de KRAS (Kristen Rat Sarcoma viral oncogene homolog). Les patients porteurs de tumeurs avec réarrangement EML4-ALK ont souvent une maladie plus étendue que les autres types d'adénocarcinomes. On note en particulier plus d'atteintes des séreuses, un plus grand nombre de sites métastatiques, un plus grand nombre d'atteintes hépatiques et d'atteintes ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques (14).

1.1.2.3. Mutation KRAS

KRAS appartient à la famille des gènes RAS (Rat Sarcoma viral oncogene homolog), codant pour de petites protéines à fonction guanosine triphosphatase (GTPase). La protéine KRAS fonctionne comme un interrupteur on/off avec un état actif en liaison au GTP et inactif en liaison au GDP (Guanosine DiPhosphate). A l'état actif, KRAS recrute différentes protéines nécessaires à la propagation de facteurs de croissance, ou d'autres signaux tels que c-Raf, PI3-kinase, STAT... Ces différentes voies de signalisation régulent la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire. Les mutations du gène KRAS sont présentes dans 20 à 25% des cas de cancer du poumon. La plupart des formes oncogènes de RAS sont déficientes dans leur fonction GTPase, aboutissant à la formation irréversible d'une forme active. Les mutations KRAS sont significativement associées au tabagisme. On les retrouve ainsi dans 30 à 43% des cas chez les fumeurs alors qu'elles ne sont présentes que chez 0 à 7% chez les non-fumeurs. Elles concernent principalement les adénocarcinomes (30 à 50% des cas) et sont beaucoup moins fréquemment dans les carcinomes épidermoïdes (de 0 à 5%). Elles affectent également d'avantage les populations caucasiennes (25% à 50%) que les populations asiatiques (5 à 15%). Les mutations KRAS et EGFR sont le plus souvent mutuellement exclusives mais l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase est réduite chez les patients atteints d'un CBNPC non mutés pour l'EGFR mais porteurs d'un gène KRAS muté (15).

1.1.2.4. Mutation BRAF

BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog), protéine à activité sérine-thréonine kinase, est un facteur clé dans la voie RAS, capable d'activer de nombreux substrats impliqués dans le contrôle de la prolifération, de la survie et de la différenciation cellulaire. Environ 2 à 4% des adénocarcinomes broncho-pulmonaires présentent une mutation

activatrice du domaine kinase de BRAF. Dans 50% des cas, il s'agit de la mutation V600E dans l'exon 15. Dans le CBNPC, les mutations BRAF se rencontrent chez des fumeurs actifs ou sevrés avec une prépondérance féminine (61%). Elles sont exclusives des mutations EGFR, KRAS ou EML4-ALK. Elles sont rares dans les populations asiatiques (16).

1.1.2.5. Mutation PI3KCA

Le gène PI3KCA (Phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide) code pour les enzymes PI3K activant les voies de signalisation intracellulaire RAS/RAF/MEK, PTEN et AKT/mTor. Ces voies jouent un rôle prépondérant dans les processus cellulaires essentiels, telles que la croissance, la différenciation, la survie et la prolifération cellulaire. Les PI3K de classe IA sont les plus impliquées dans la pathogénèse des cancers humains. Elles sont activées par phosphorylation au niveau membranaire et peuvent se lier aux récepteurs tyrosine kinase activés tels que l'EGFR et à la protéine RAS activée. Les mutations de PI3KCA siègent sur le domaine kinase, avec des séquences nucléotidiques mutées de façon récurrente dans l'exon 9 (E545K et E542K) et dans l'exon 20 (H1047R et H1047L), qui rendent la kinase hyperactive. Ces mutations sont retrouvées dans 2 à 8% des adénocarcinomes et 16% des carcinomes épidermoïdes bronchiques. Elles peuvent coexister avec les mutations de l'EGFR, de KRAS et de BRAF. Elles se rencontrent chez les fumeurs comme chez les non-fumeurs. Il y a peu de données concernant la répartition ethnique ou géographique de ces altérations, voire le sex-ratio (16).

1.1.2.6. Mutation HER2

L'oncogène HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ou HER/neu/c-erb code pour la protéine HER2, un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, sans ligand identifié à l'heure actuelle. Son activation stimule les voies de signalisation Ras/RAF/MEK/ERK/(PI3K)/AKT, jouant donc un rôle dans la prolifération, la survie et l'invasion cellulaire. La mutation d'HER2 consiste en une insertion au niveau de l'exon 20 et entraîne une activation constitutive du récepteur. Il existe aussi des surexpressions ou des amplifications du gène HER2. Les anomalies du gène HER2 sont retrouvées dans 2 à 20% des adénocarcinomes broncho-pulmonaires, préférentiellement chez les non-fumeurs et de sexe féminin (17).

Il existe une association entre le statut tabagique et la présence de ces altérations moléculaires (Figure 1).

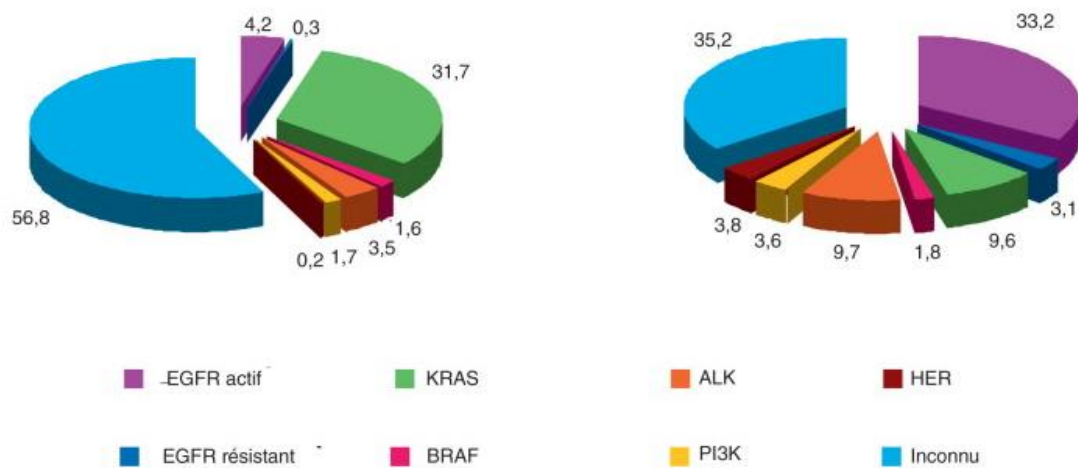


Figure 1 Répartition en pourcentages des anomalies moléculaires dans le cancer du poumon en France, à gauche chez les fumeurs, à droite chez les non-fumeurs (18)

Etant principalement retrouvées dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires, l'INCA recommande de rechercher ces anomalies moléculaires seulement dans ce type histologique. Cependant, dans le carcinome épidermoïde broncho-pulmonaire, sans qu'elles soient recherchées en pratique courante, il est également retrouvé des altérations moléculaires tels que FGFR1 (20,6%), PI3K, DDR2, MET(26,9%) (19).

L'erlotinib et le gefitinib sont les principaux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR. Cependant, près de 10% des patients présentant un adénocarcinome broncho-pulmonaire muté EGFR progressent sous erlotinib ou gefitinib dans un délai inférieur à 3 mois et 50% entre 9 et 3 mois (6,20). Il en est de même pour les patients présentant un adénocarcinome avec réarrangement de ALK sous crizotinib ou ceritinib (21). Pour les autres anomalies moléculaires, des thérapies ciblées sont actuellement accessibles seulement dans des essais cliniques :

- trametinib et selumetinib pour les mutations de KRAS,
- vemurafenib et dabrafenib pour les mutations de BRAF,
- BKM120 pour les mutations PI3KCA,
- trastuzumab et afatinib pour les mutations d'HER2.

L'apparition de phénomènes de résistance et l'absence de thérapie ciblée validée dans le carcinome épidermoïde aboutissent à la nécessité de développer d'autres pistes thérapeutiques (22). Le rapport paradoxal entre le système immunitaire et la tumeur en est une.

1.2. Immunité et cancer

1.2.1. Immunosurveillance tumorale

Le rôle du système immunitaire est de protéger l'organisme contre les agents pathogènes. Il assure également l'élimination des cellules endommagées ou vieilles, susceptibles d'évoluer en tumeur maligne.

Il existe deux types d'immunité : l'immunité innée dite non spécifique et l'immunité acquise dite spécifique ou adaptative.

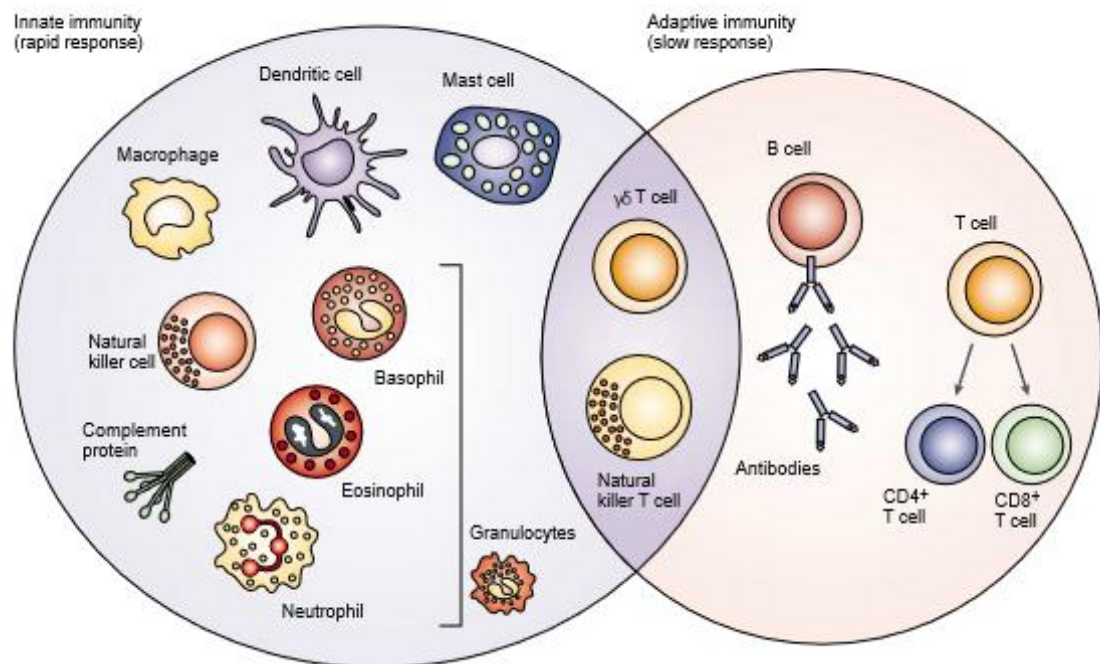


Figure 2 Les cellules de l'immunité réponse innée et adaptative (23)

1.2.1.1. Immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme. Active dès la naissance, on y retrouve notamment les barrières superficielles comme la peau et les muqueuses, ainsi que les sécrétions que ces dernières produisent. En mécanisme interne, on

retrouve un grand nombre de moyens cellulaires et chimiques non spécifiques. Les principales cellules du système immunitaire inné sont : les macrophages, les mastocytes, les cellules dendritiques (CDs), les granulocytes neutrophiles (PN), les granulocytes basophiles, les granulocytes éosinophiles et les cellules NK (Natural killer) (Figure 2). Localisés dans les tissus, les cellules dendritiques, les macrophages et les mastocytes servent de sentinelles.

Quand l'homéostasie cellulaire est perturbée, les macrophages et les mastocytes larguent immédiatement des médiateurs solubles, telles que les cytokines, les chimiokines, et des médiateurs bioactifs, telle que l'histamine, et des radicaux libres induisant ainsi une mobilisation et une infiltration des tissus endommagés par d'autres leucocytes. C'est le phénomène d'inflammation. Les macrophages et les mastocytes activent également le système vasculaire et les fibroblastes. Ainsi, la réaction inflammatoire permet d'éliminer les débris cellulaires et les agents pathogènes et de débiter les premières étapes du processus de réparation de la matrice extracellulaire (24).

Malgré l'appartenance au soi, les cellules immunitaires peuvent reconnaître les cellules tumorales. En effet, la transformation tumorale entraîne des modifications d'expression des protéines de surface des cellules cancéreuses, les rendant reconnaissables par le système immunitaire anti-tumorale, et induisant leur apoptose (25). Les CDs phagocytent alors les cellules apoptotiques, et migrent vers les organes lymphoïdes où elles présentent les antigènes aux cellules de l'immunité adaptative. Les cellules NK, constituent un autre groupe de cellules de défense. Grâce à leurs récepteurs KIRs et KARs, elles détectent l'absence de récepteur du soi, molécule du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de type I à la surface des cellules tumorales. Ceci entraîne la lyse de la membrane plasmique de la cellule tumorale par libération de substances cytolytiques dont la perforine et les granzymes. De plus, les cellules NK interagissent de façon bi-directionnelle avec les CDs. Elles éliminent les CDs immatures et stimulent leur maturation. Les lymphocytes T- $\gamma\delta$, en sécrétant l'IL-17 et des chimiokines, participent au recrutement des cellules de l'immunité innée sur le site inflammatoire (PN, monocytes et macrophages) mais également à la mise en place de la réponse adaptative en activant les CDs immatures.

Les cellules NK et les lymphocytes T CD8⁺ reconnaissent les protéines de stress telles MIC-A et MIC-B grâce à leurs récepteurs NKG2D pour exercer leur activité cytotoxique.

La principale caractéristique des cellules de l'immunité innée est de pouvoir répondre rapidement à une lésion tissulaire, de façon non spécifique, ce qui les distingue des cellules de l'immunité adaptative.

1.2.1.2. Immunité adaptative

En complément de cette immunité innée et de cinétique plus lente, l'immunité adaptative est capable de s'adapter aux agents pathogènes afin de défendre plus efficacement l'hôte. Elle est spécifique, systémique et possède une « mémoire ».

Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques (CTLs) (Figure 2). Les lymphocytes T deviennent immunocompétents dans le thymus après avoir acquis l'auto tolérance aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité. Les lymphocytes B acquièrent l'immunocompétence et l'auto tolérance dans la moelle osseuse. Lorsque les lymphocytes sont immunocompétents mais encore immatures, ils se dispersent dans les ganglions lymphatiques, la rate et les autres organes lymphatiques secondaires où aura lieu la rencontre avec les antigènes. Ils présentent à leur surface un type de récepteur unique. Ces récepteurs confèrent aux lymphocytes la capacité de reconnaître un antigène spécifique et de s'y lier. Ces lymphocytes immatures se différencient en lymphocytes T et B matures après s'être liés aux antigènes connus. Les cellules T et B différenciées migrent alors en nombre important sur le site inflammatoire. Les lymphocytes T CD4⁺ produisent des cytokines pro-inflammatoires, les lymphocytes B des anticorps spécifiques et les CTLs éliminent les cellules tumorales et les cellules endommagées via les systèmes perforine/granzyme, Fas/FasL ou TRAIL-R/TRAIL (23).

L'activation du système adaptatif passe d'abord par les cellules présentatrices de l'antigène : les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B activés. Leur principale fonction est de digérer, dans leur phagolysosome, des antigènes étrangers et de présenter à la surface de leur membrane plasmique ces fragments d'antigènes associés à une protéine de CMH de classe II au récepteur TCR (T-cell receptor) des lymphocytes T. Ceci va être à l'origine de la cascade de la réponse immunitaire envers l'agent pathogène, humorale ou cellulaire (24).

La liaison du CMH de classe II de la cellule présentatrice de l'antigène au récepteur TCR des lymphocytes T est le premier signal indispensable mais non suffisant pour l'activation du lymphocyte T. Avant que le lymphocyte T puisse proliférer et former un clone, un deuxième signal, représenté par des molécules de costimulation est nécessaire. Il existe des molécules de costimulation activatrice comme CD80-CD28, CD137L-CD137... et des molécules de costimulation inhibitrice comme CD80-CTLA4, PDL1-PD1 (Figure 3) (26). La présence de ces molécules de costimulation inhibitrice va être à l'origine d'une tolérance de l'agent présenté par la cellule présentatrice de l'antigène.

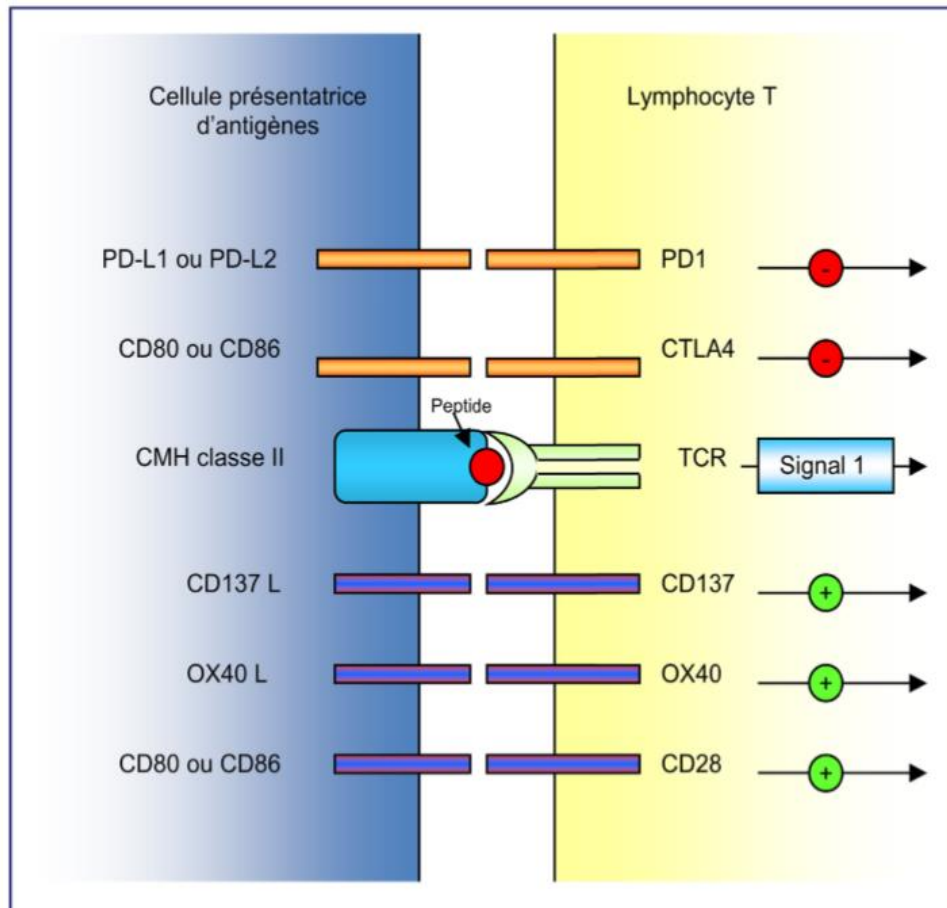


Figure 3 Molécules de costimulation activatrice et inhibitrice lors de l'interaction des lymphocytes T avec les cellules présentatrices d'antigènes (26)

Quand l'agression est contrôlée, certaines cellules régulatrices comme les lymphocytes T régulateurs (Tregs) permettent d'arrêter l'inflammation, la réponse immunitaire et induisent la réparation de la matrice extracellulaire.

Quand il fonctionne de manière efficace, le système immunitaire reconnaît les cellules tumorales et protège l'organisme de ces cellules (Figure 4). Quand il échoue ou cesse de fonctionner, certaines maladies graves comme le cancer se développent.

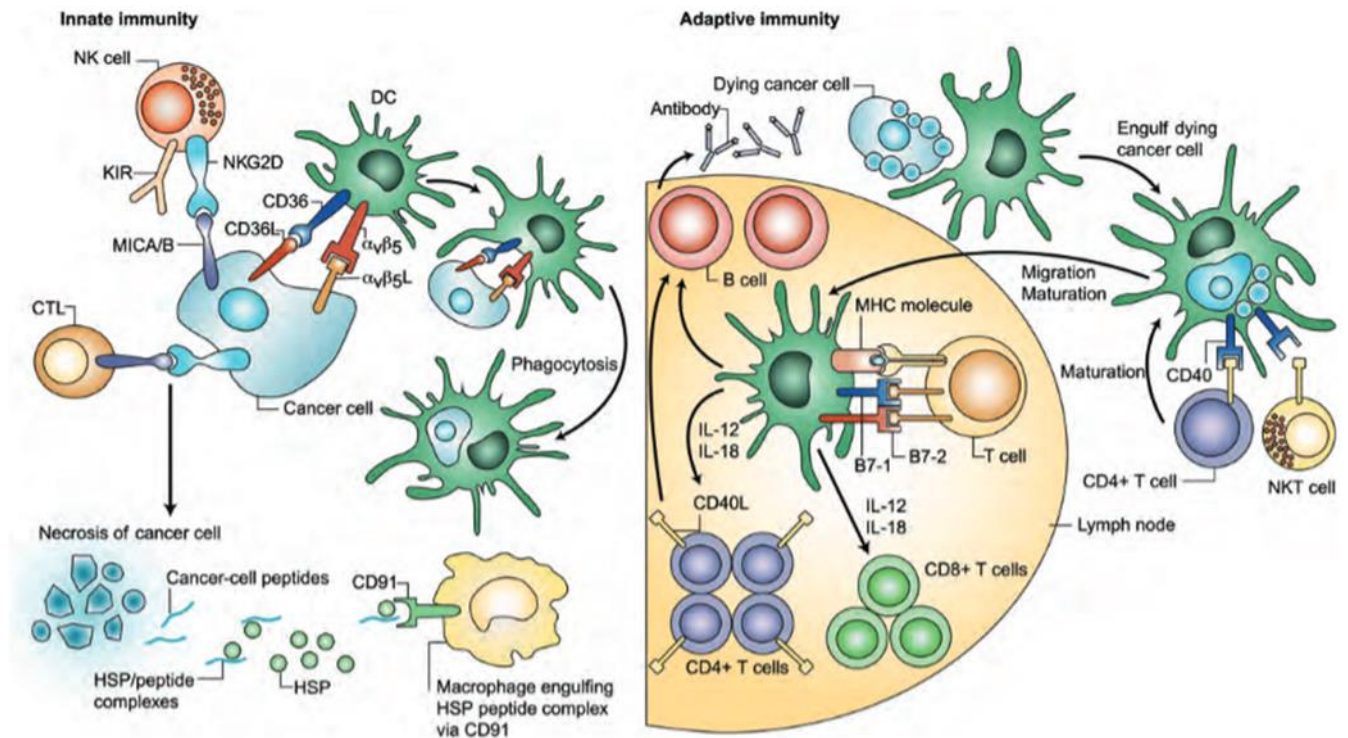


Figure 4 Reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire inné et adaptatif (27)

1.2.2. Echappement tumoral à l'immunosurveillance

L'immunité joue un rôle dans le cancer. Certains déficits immunitaires favorisent l'émergence de cancers. Les patients immunodéprimés développent plus fréquemment des tumeurs que les sujets immunocompétents. C'est ainsi que l'incidence des cancers chez les patients atteints de SIDA est corrélée au taux de lymphocytes T CD4⁺ résiduels et baisse avec les trithérapies (28). Les traitements immunosuppresseurs au cours des greffes d'organes, multiplient par 7,1 le risque de cancer (29). De plus, la réponse immune anti cancer existe : vaccination préventive dans le cancer du col et le papillomavirus.

Le développement tumoral se décrit par au moins 3 étapes : l'induction et l'accumulation de mutations, la progression par des mécanismes physiques et chimiques non mutagènes et l'invasion avec l'apparition de métastases.

Les caractéristiques des cellules cancéreuses sont connues depuis plus de dix ans. Elles sont capables de proliférer, de résister à l'apoptose, d'induire l'angiogenèse et d'échapper aux

systèmes suppresseurs de tumeur. Elles sont également capables d'immortalité par perte de la sénescence cellulaire, d'invasion et de métastases (Figure 5) (30).

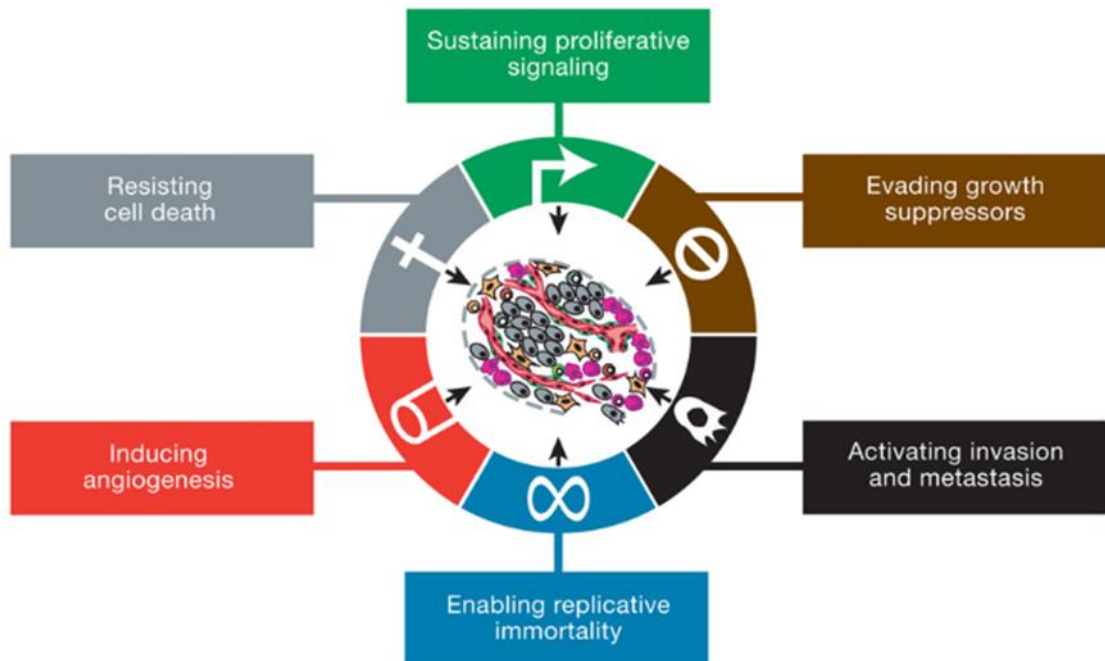


Figure 5 Les caractéristiques du cancer (30)

Tôt dans le développement tumoral, l'immunosurveillance permet l'élimination des cellules tumorales.

L'immunosurveillance atteint l'équilibre quand les cellules tumorales sont présentes mais sous contrôle du système immunitaire sans être physiquement éliminées.

Cependant la cellule tumorale va mettre en place plusieurs stratégies pour contourner le système immunitaire et proliférer. C'est l'échappement tumoral ou l'immunoévasion. Tandis que l'homéostasie cellulaire est maintenue par des interactions de collaboration entre différentes cellules du système immunitaire, le développement tumoral progresse quand les cellules mutantes exploitent ces capacités de collaboration pour leur propre survie.

Cela pourrait être la conséquence d'un épuisement du système immunitaire, d'une inhibition du système immunitaire ou de l'émergence de variants tumoraux.

En effet, lorsque l'homéostasie cellulaire est perturbée de façon chronique, les types cellulaires, les médiateurs solubles et les réponses induites peuvent entraîner un remodelage tissulaire excessif. Ceci conduit à une perte d'architecture tissulaire et à des altérations au niveau protéique et de l'ADN dues au stress oxydatif. Ces phénomènes peuvent provoquer des interactions inadaptées entre les cellules immunitaires et augmenter le risque de développement de cancer. Les patients présentant une inflammation chronique ont un risque plus élevé de développer un cancer (31). L'inflammation attire les cellules immunitaires pour éliminer les cellules endommagées, mais a également une action pro-tumorale. Une des explications possible repose sur le fait que l'inflammation permet l'attraction de cellules favorables au développement tumoral (32).

Le déséquilibre obtenu laisse alors libre cours à la progression tumorale, synonyme de changements phénotypiques rapides, ne laissant pas le temps au système immunitaire de s'adapter.

1.2.2.1. « Invisibilité de la cellule tumorale »

Les cellules tumorales échappent à la reconnaissance par le système immunitaire en perdant ou diminuant l'expression des molécules de CMH de classe I. Les cellules tumorales n'exprimant plus ou peu de CMH-I ne peuvent alors plus être reconnues par les CTLs. Ce phénomène a été observé dans divers types de cancers humains (sein, lymphome B, colon, poumon...) et est souvent corrélé à un mauvais pronostic (33).

De plus, l'immunité anti tumorale adaptative nécessite la reconnaissance d'antigènes spécifiques. Des centaines d'antigènes tumoraux ont été mis en évidence dans de nombreux cancers. Cependant, au cours de la prolifération tumorale, les cellules tumorales acquièrent des mutations favorisant la perte d'expression de ces antigènes tumoraux, alors que les autres antigènes normaux sont correctement présentés. Ceci leur permet de ne pas être reconnues par les cellules du système immunitaire (34).

1.2.2.2. Résistance à l'apoptose

Les principaux mécanismes d'apoptose des cellules tumorales par les cellules immunes sont la cytotoxicité médiée par l'exocytose d'enzymes lytiques ou par les récepteurs induisant la mort cellulaire.

Le récepteur CD95/Fas, à la surface des lymphocytes T CD8⁺ activés est considéré comme ayant un rôle suppresseur de tumeur. Son expression diminuée, mutée ou inactive dans certains tissus cancéreux, favorise la progression tumorale. Les cellules tumorales sécrètent des récepteurs solubles (sCD95 et DcR3) pour le ligand CD95L/FasL, empêchant ainsi sa fixation sur le récepteur CD95/Fas (35). De plus, la FLICE-inhibitory protein est fréquemment surexprimée dans plusieurs cancers. Cette protéine anti-apoptotique bloque la voie intrinsèque du récepteur CD95/Fas et donc inhibe l'apoptose de la cellule tumorale (36).

Pour échapper à l'apoptose par les enzymes lytiques des cellules NK, les tumeurs peuvent sécréter un inhibiteur de granzyme B (PI-9) (37).

1.2.2.3. Production de cytokines inhibitrices de l'immunité

- L'interleukine-10 est retrouvée à des taux élevés dans les biopsies et dans la circulation des patients atteints de nombreux cancers (colon, poumon, rein, foie). Présente dans le microenvironnement tumoral, elle inhibe l'activation et la maturation des macrophages et des CD, bloquant donc indirectement la réponse immunitaire adaptative (38).
- L'indoléamine 2,3 dioxygénase (IDO) est une enzyme cytosolique permettant le catabolisme du tryptophane. Cet acide aminé est indispensable à la prolifération des lymphocytes T. De mauvais pronostic, l'IDO s'accumule dans les cellules cancéreuses ou les cellules du microenvironnement tumoral (39).
- Le stress cellulaire est une des composantes de la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse et peut se traduire par l'expression à leur surface par l'expression des molécules MIC-A ou MIC-B. Les cellules NK et les lymphocytes CD8⁺ reconnaissent ces molécules via leur récepteur activateur NKG2D pour exercer leur activité cytotoxique. Les tumeurs produisent des ligands de NKG2D solubles, leurrant les cellules NK et les lymphocytes CD8⁺, participant ainsi à l'échappement tumoral (40).
- La galectine-1 inhibe l'activation, la prolifération et induit l'apoptose des lymphocytes T. La galectine-3 bloque la transduction du signal induit par le TCR. Elles sont retrouvées dans la circulation des patients atteints de différents types de cancers et est de pronostic défavorable (41).

- L'expression de FasL par les tumeurs provoque l'apoptose des lymphocytes T environnant car FasL se fixe sur leur récepteur CD95. Les TILS (Lymphocytes infiltrant des tumeurs) de ces tumeurs sont diminués (42).
- De même, certaines tumeurs expriment la molécule TRAIL, ligand des récepteurs TRAIL-R1-4 présents à la surface des cellules T et NK, entraînant leur apoptose (43).
- La prostaglandine E2 (PGE2) est synthétisée sous l'action de COX-2 dont l'expression est induite par des stimuli inflammatoires. La PGE2 participe à la progression tumorale en favorisant l'angiogénèse, la prolifération et l'invasion des cellules tumorales par de nombreux mécanismes. Elle induit une vasodilatation, favorisant le recrutement des cellules immunitaires et favorise la migration des CD8 vers les ganglions lymphatiques. Cependant, la PGE2 inhibe leur maturation par diminution de l'expression des molécules de CMH de classe II interférant avec leur activité de stimulation des lymphocytes T. Elle stimule également la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ effecteurs en T regs (44).
- TGF- β a un rôle physiologique dans le maintien de l'homéostasie cellulaire. Il régule la prolifération, la différenciation, la survie, l'adhésion et la migration des cellules. Par son effet pro apoptotique, au stade précoce, il supprime la progression tumorale. Cependant les cellules tumorales vont développer des mécanismes de résistance. Des mutations inactivatrices du TGFBR1 (récepteur de TGF- β) sont fréquemment retrouvées dans les cancers avec une instabilité des microsatellites comme les cancers colorectaux ou gastriques (45). De plus, il existe des mutations des molécules de la principale cascade de transduction du signal, telles que SMAD2 et SMAD4. L'action du TGF- β n'est pas seulement limitée à la cellule tumorale mais aussi au stroma tumoral, favorisant la dissémination métastatique à des stades tumoraux plus avancés. Sur le système immunitaire, TGF- β inhibe la prolifération des lymphocytes T, des cellules NK et des lymphocytes T-CD4⁺. Bien que le TGF- β attire les monocytes au site de l'inflammation, il réduit la capacité de phagocytose des macrophages, il inhibe l'expression de CMH de classe II diminuant ainsi la stimulation secondaire des cellules T au site inflammatoire. Anti tumoral lors de l'initiation de l'oncogenèse, lorsque les voies de signalisation s'altèrent le TGF- β altère la réponse immunitaire en faveur de la progression tumorale (46).

1.2.2.4. Le microenvironnement tumoral

- Les cellules dendritiques infiltrant les tumeurs ont un phénotype immature avec une faible expression de molécules de costimulation CD80 CD86, ce qui réduit leur capacité d'activation des lymphocytes. Leur nombre est diminué chez les patients atteints de cancer comparativement aux individus sains notamment au niveau de la peau, des ganglions, de la rate et du sang circulant (47). Le VEGF, l'IL-6, le CSF-1 et l'IL-10 semblent impliqués dans ce processus.
- Les lymphocytes T régulateurs exercent une action immunorégulatrice. Leur rôle physiologique est de maintenir la tolérance immunologique en arrêtant les réponses immunitaires. Ils représentent 5 à 10 % des cellules CD4⁺ de la circulation sanguine. La proportion de lymphocytes Tregs est augmentée dans le sang et au sein des TILS de patients atteints de divers types de cancer. Ces cellules inhibent l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices de nombreuses cellules immunes tels que les lymphocytes T-CD4⁺, les lymphocytes T-CD8⁺, les cellules NK, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages. Cette action se fait soit par l'intermédiaire de cytokines immunosuppressives tels que TGF- β et IL-10, soit par cytolysse par contact cellulaire via les granzymes, soit par consommation compétitive d'IL-2 (48).
- Les cellules souches mésenchymateuses (CSMs) sont multipotentes. Elles représentent un réservoir de cellules souches quiescentes, nécessaires à la régénération et à l'homéostasie des cellules. L'intérêt de ces cellules dans la cancérogénèse repose sur leur recrutement au site tumoral et leurs propriétés immunosuppressives. Les CSMs inhibent la prolifération des cellules NK, et bloquent la différenciation des monocytes en cellules dendritiques. Elles diminuent l'expression des molécules de CMH de classe II à la surface des cellules dendritiques matures, des molécules de costimulation et la production d'IL-12, interférant avec l'activation des lymphocytes T. De plus, les CSMs bloquent la prolifération et la production de cytokines par les lymphocytes T-CD4⁺ et T-CD8⁺ et stimulent les Tregs. Cette immunomodulation par les CSMs implique des facteurs solubles tels que TGF- β , IL-10, PGE2, IDO (49).
- Sous l'influence de chimiokines, les monocytes générés dans la moelle osseuse migrent dans les tissus périphériques où ils se différencient en macrophages sentinelles. Il existe deux principaux types de macrophages selon les stimuli induisant la différenciation des monocytes : M1 et M2. Les macrophages M1 sont induits sous l'influence d'IFN- γ ou des produits microbiens et produisent de l'oxyde nitrique (NO)

et des cytokines pro-inflammatoires. Ils sont spécialisés dans les défenses antimicrobiennes et dans la mise en place de la réponse immunitaire adaptative. Les macrophages M2 sont produits sous l'influence de l'IL-4, l'IL-3, l'IL-10 et des glucocorticoïdes. Ils produisent des facteurs anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF- β et sont spécialisés dans le remodelage tissulaire et la cicatrisation. Dans le stroma tumoral, il est retrouvé une infiltration importante de ces macrophages, appelée TAMs (Tumor Associated Macrophages). Les macrophages M2 composent majoritairement cette infiltration. L'accumulation des TAMs est un facteur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers (50). Les cytokines anti-inflammatoires produites par les macrophages M2 tels qu'IL-10 ont comme vu ci-dessus un effet immunosuppresseur sur les cellules de l'immunité innée et adaptative. De plus, la production de facteurs proangiogéniques et de nombreux facteurs de croissance stimule la prolifération et la mobilité des cellules tumorales, favorisant les métastases (50).

- Pendant le phénomène d'inflammation, le nombre des fibroblastes, composant le tissu conjonctif, augmente et ils produisent du collagène de type I, III, IV, V, de la fibronectine, des métalloprotéases ce qui restaure la matrice extracellulaire après l'inflammation. Le stroma tumoral est infiltré par ce type. Contrairement au tissu cicatriciel, ces cellules restent actives et leur nombre ne diminue pas au cours du temps. Ces fibroblastes participent à la progression tumorale par sécrétion de SDF-1, favorisant la croissance tumorale et l'angiogénèse, et par sécrétion de Fibroblast Growth Factor (FGF), d'Hepatocyte Growth Factor (HGF) connus pour stimuler la migration des cellules tumorales. De plus, ces fibroblastes, activés par l'IFN- γ , expriment l'enzyme IDO inhibant ainsi la prolifération et la sécrétion de cytokines des lymphocytes T (51).

1.3. Voie PD1/PDL1

1.3.1. Composante structurelle

Découvert en 1992, le récepteur inhibiteur PD1 (Programme Death 1), également appelé CD279, est un récepteur transmembranaire de la famille CD28 et est composé de 288 acides aminés (52). Il s'agit d'un récepteur de costimulation inhibitrice du TCR qui est détecté à la surface cellulaire des lymphocytes T-CD4⁺ et T-CD8⁺, des lymphocytes B, des monocytes, des cellules NK et de quelques cellules dendritiques (53).

Il possède un domaine extracellulaire de la superfamille des immunoglobulines et un domaine intracellulaire, cytoplasmique, contenant deux motifs tyrosine :

- un motif ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), qui transduit un signal inhibiteur et,
- un motif ITSM (immunoreceptor tyrosine-based switch motif), associé à un signal d'adaptation (54).

Le récepteur PD1 possède deux ligands de la famille B7 :

- PDL1 également appelé B7-H1 ou CD274, (découvert en 1999) qui est le principal ligand et,
- PDL2 également appelé B7-DC ou CD273 (découvert en 2000).

Ils ont un domaine extracellulaire immunoglobuline-V-like et immunoglobuline-C-like et un court domaine intracellulaire (52).

L'expression de PDL1 est régulée par des cytokines, tels que IFN- γ et TNF- α , à la surface des lymphocytes T, des lymphocytes B, des cellules endothéliales, des cellules épithéliales, des cellules du cœur, du pancréas, du placenta, du foie et du poumon. L'expression de PDL2 est quant à elle limitée aux cellules dendritiques, aux macrophages, aux mastocytes et quelques lymphocytes B induits par IL-4 et IFN. L'affinité de PDL2 pour PD1 est trois fois plus grande que celle de PDL1 et il existe une compétition entre ces deux ligands (55).

1.3.2. Voie de signalisation de PD1

En dépit du nom du récepteur, la mort cellulaire n'est pas le résultat premier de son activation. En effet, l'effet premier de sa signalisation est d'inhiber l'activation du TCR et des signaux de costimulation.

Lorsque l'un des ligands, PDL1 et PDL2 se fixent sur le récepteur PD1, celui-ci va inhiber les kinases impliquées dans l'activation des lymphocytes T. PD1 inhibe la phosphorylation intracellulaire du TCR et de Zap-70. Ceci entraîne une régulation négative de Ras, inhibant la survie et la prolifération cellulaire. La phosphorylation de ITSM par SHP-2, une phosphatase de tyrosine, conduit à l'inhibition de la voie PI3K/Akt (Figure 6) (56). Il semble que la voie PD1/PDL1 agit également en diminuant la durée de contact entre le lymphocyte T et la cellule

présentatrice d'antigène (53). Il est alors observé une diminution de la prolifération des lymphocytes T et des cytokines de l'inflammation tels que TNF- α , IFN- γ et IL-2.

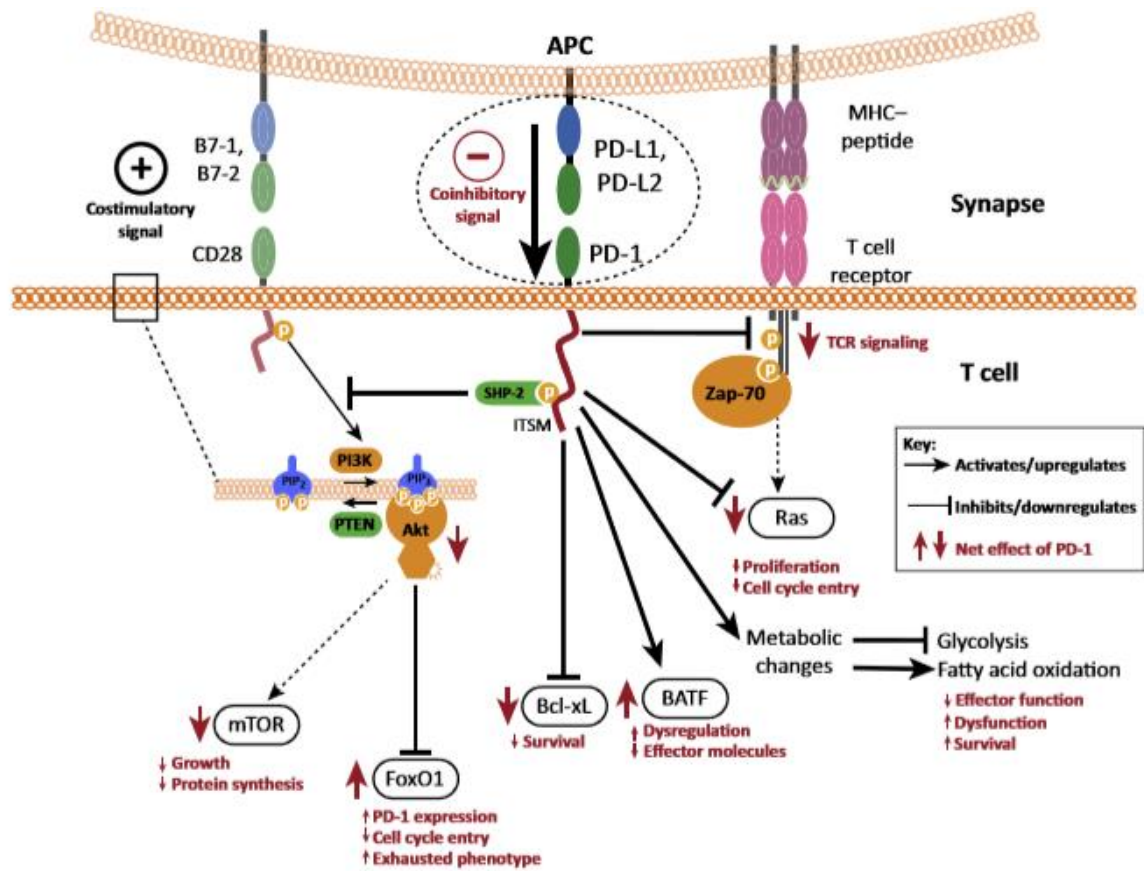


Figure 6 Effet de l'activation de la voie PD1/PDL1 (53)

Le récepteur PD1, fortement exprimé sur les cellules Treg, peut augmenter leur prolifération en présence de son ligand et ainsi induire une tolérance du système immunitaire.

En limitant l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques, l'interaction PD1/PDL1 est une part physiologique de la réponse immune et est essentielle pour la prévention de l'auto-immunité et des effets indésirables sur les tissus au moment de l'inflammation.

1.3.3. Voie PD1/PDL1 dans le cancer

Le récepteur PD1 est exprimé à la surface d'une large proportion de lymphocytes T infiltrant les tumeurs. Ces lymphocytes sont pour la plupart des lymphocytes Tregs à l'origine d'une tolérance des cellules tumorales. De plus, l'interaction entre le ligand et le récepteur PD-

1 à la surface des Tregs conduit à une conversion des lymphocytes T CD4⁺ naïfs en Tregs. Ceci participe à l'immunoévasion (57). L'exposition chronique aux antigènes tumoraux va conduire à une augmentation d'expression du récepteur PD1 à l'origine d'un épuisement ou d'une anergie des lymphocytes T. Ainsi les lymphocytes T CD8⁺ perdent leur fonction effectrice, par leur incapacité à produire les molécules cytolytiques (perforines ou cytokines pro inflammatoires) (58).

Les ligands de PD1 sont également surexprimés à la surface des cellules tumorales de nombreux cancers comme le cancer bronchique non à petites cellules, le mélanome, le cancer rénal, les cancers de la tête et du cou, les cancers gastro-intestinaux, les cancers de la vessie, les cancers de l'ovaire et les cancers hématologiques (59). Le PDL1 est le ligand majeur présent à la surface des cellules tumorales des tumeurs solides ; PD-L2 est également retrouvé à la surface des cellules tumorales (52). Une expression anormale de PDL1 est identifiée dans 19 à 100% des CBNPC, en fonction de la technique utilisée (60). L'expression de PDL1 semble être le plus souvent retrouvée dans les sous-types sarcomatoïdes ou d'adénocarcinome de plus mauvais pronostic (60). Une forte expression de PDL1 sur les cellules tumorales inhibe la réponse des lymphocytes T vis-à-vis de la tumeur.

L'action de PD1 sur les lymphocytes T est mieux caractérisée. Mais, il semble qu'il ait des effets sur les lymphocytes B également. Son expression est indétectable sur les cellules pro-B et les précurseurs précoces des cellules B, alors qu'elle augmente avec la différenciation des cellules B. Le blocage de PD1 à la surface des lymphocytes B entraîne une augmentation de la réponse humorale spécifique d'antigène, suggérant que le PD1 joue un rôle dans l'inhibition de la réponse clonale des lymphocytes B (61).

En cancérologie, le rôle du récepteur PD1 se traduit donc par une résistance au système immunitaire dans le microenvironnement tumoral. L'expression de PDL1 est corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreux cancers, comme le mélanome, les cancers du poumon, de la vessie, des ovaires, du pancréas, de l'œsophage, des reins et dans certaines hémopathies malignes (62). De récentes études trouvent que l'expression de PDL1 sur des biopsies de cancers bronchiques non à petites cellules varie de 45 à 50%, indépendamment de l'histologie (63). L'expression de PDL1 à la surface des cellules tumorales est donc un enjeu majeur dans la résistance de la tumeur au système immunitaire.

Il a été montré que le blocage de PD1 et de PDL1 par des anticorps restaure les fonctions effectrices, la prolifération et l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes T cytotoxiques conduisant à la mort des cellules tumorales (64). Le rôle majeur de la voie PD1/PDL1 dans la résistance des cellules tumorales au système immunitaire a fait de cette voie une piste thérapeutique.

Récemment, des molécules qui inhibent les interactions entre PDL1 et PD1 ont été développées dans le traitement de nombreux cancers, dont le cancer du poumon.

1.4. Anticorps anti-PD1 et anticorps anti-PDL1 dans le CBNPC

Le CBNPC est dorénavant considéré comme une maladie d'immunorésistance. La mise en évidence de ces points de contrôle inhibiteurs a conduit ces dernières années au développement depuis 2013 d'anticorps thérapeutiques inhibant les voies PD1 et PDL1 (Figure 7).

Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre PD1 ou PDL1 sont en cours d'étude et ont été testés dans des études cliniques chez des patients atteints de cancer bronchique.

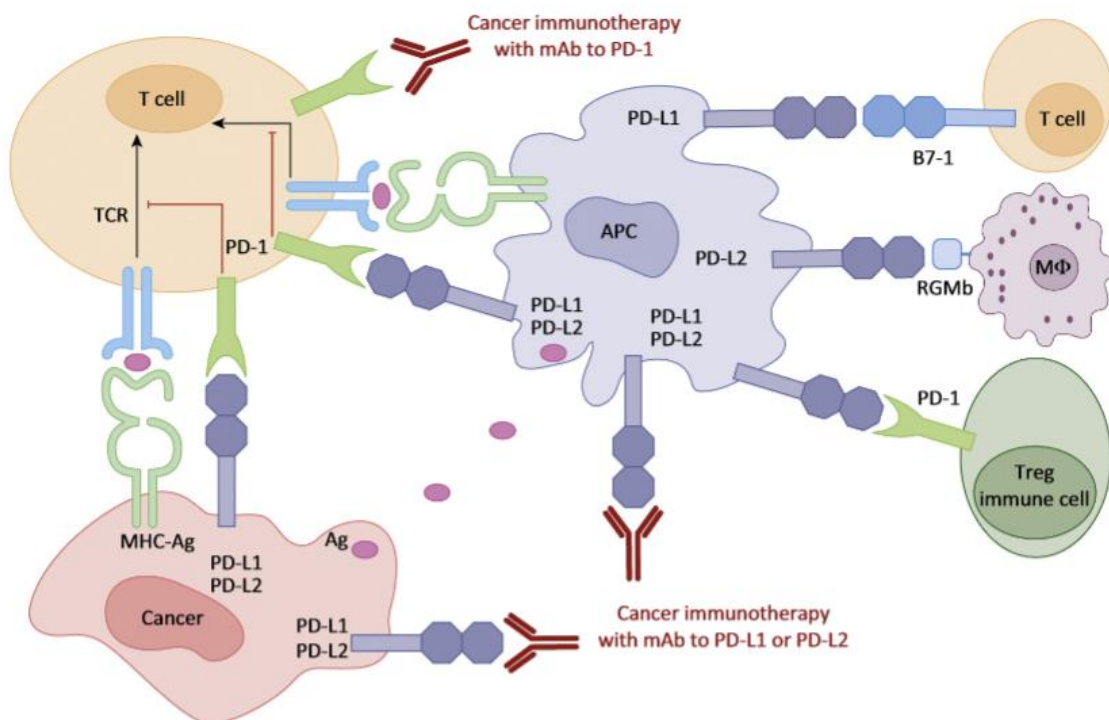


Figure 7 Mode d'action des anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 (55)

1.4.1. Anticorps anti-PD1

1.4.1.1. Nivolumab

Le nivolumab (également appelé BMS-936558 ou MDX-1106) est un anticorps totalement humain de type IgG4. C'est l'anticorps le plus avancé dans son développement dans le traitement du cancer bronchique.

La première étude de phase I de Brahmer et al. a été publiée en 2012. Il s'agissait d'une étude en escalade de dose chez 39 patients atteints de tumeurs métastatiques en échappement, dont 6 patients atteints d'un CBNPC. Les données ont montré que le nivolumab était bien toléré jusqu'à une dose maximale planifiée de 10mg/kg en intraveineux. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une diminution des lymphocytes CD4+ (35,9%), une leucopénie (25,6%), une fatigue et des douleurs musculaires (15,4%). Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-nivolumab, même après des doses multiples. Sur le plan des effets indésirables d'origine auto-immune, 1 patient a développé une colite inflammatoire de grade 3 après 5 doses au palier de 1 mg/kg, d'évolution favorable sous corticothérapie et infliximab. 1 patient a présenté une hypothyroïdie de grade 2 à la dose de 10 mg/kg. 1 patients ont développé des arthropathies traitées par corticothérapie orale. Même si l'efficacité n'était pas l'objectif principal de cette étude, 1 patient avec un cancer colorectal a présenté une réponse complète sur 21 mois. 1 patient avec un cancer du rein et 1 avec un mélanome ont présenté une réponse partielle pendant respectivement 16 et 24 mois (65).

Les résultats d'un essai de Phase I portant sur 296 patients atteints de cancers, dont 122 atteints d'un CBNPC, ont été publiés en 2012 par Topalian et al. (8). Le nivolumab était administré en escalade de dose en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides avancées et en échec de chimiothérapie. L'analyse d'efficacité a porté sur 76 patients avec un CBNPC dont 18 avaient un carcinome épidermoïde et 56 un carcinome non épidermoïde. En termes d'efficacité, 14 réponses objectives (18%) ont été observées chez les 76 patients porteurs d'un CBNPC. Les réponses objectives ont été observées chez 6 des 18 patients (33%) porteurs de carcinome épidermoïde, 7 des 56 patients (12%) avec un carcinome non épidermoïde et 1 des 2 patients avec une tumeur indifférenciée. Chez ces 14 patients, 8 ont présenté une réponse pendant plus de 24 semaines et 5 patients ont présenté une maladie stable pendant au moins 6 mois. Par ailleurs, les réponses étaient plus fréquentes en cas d'expression par les cellules tumorales de PDL1 en immunohistochimie avec 36% de réponse objective contre 0% lorsque le marquage PDL1 était négatif. Les effets indésirables les plus

fréquents en lien avec le traitement étaient la fatigue, un rash, une diarrhée, un prurit, une anorexie et des nausées. Des évènements de Grade 3-4 étaient rapportés chez 41 patients (14%). Des pneumonies médicamenteuses ont été observées chez 9 patients (3%) dont 3 décès (1%). Le suivi à long-terme de cette essai de phase I du nivolumab sur 129 patients atteints de CBNPC lourdement prétraités montrait, toutes doses confondues, un taux de réponse objective de 17,1% (66). La survie globale médiane de 9,9 mois, le taux de survie globale à 1 an était de 42%, à 2 ans de 24% et à 3 ans de 18% (66).

Récemment, il a été publié les résultats de l'essai de phase III CheckMate 017 (67). Cet essai incluant 272 patients atteints d'un carcinome épidermoïde, qui progressaient après une première ligne de doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, testait l'efficacité du nivolumab comparé au docetaxel. La survie globale médiane était de 9,2 mois avec le nivolumab versus 6,0 mois avec le docetaxel. Le risque de décès était 41% plus faible avec le nivolumab qu'avec le docetaxel. A 1 an, le taux de survie globale était de 42% avec le nivolumab versus 24% avec le docetaxel. Le taux de réponse était de 20% avec le nivolumab versus 9% avec le docetaxel. La survie sans progression médiane était de 3,5 mois avec le nivolumab versus 2,8 mois avec le docetaxel. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient reportés chez 7% des patients dans le groupe nivolumab contre 55% dans le groupe docetaxel.

De même, il a été rapporté les résultats de l'essai de phase III, CheckMate 057. Cet essai incluant 290 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, qui progressaient après une première ligne de doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase, testait l'efficacité du nivolumab comparé au docetaxel. La survie globale médiane était de 12,2 mois avec le nivolumab versus 9,4 mois avec le docetaxel. A 1 an, le taux de survie globale était de 50,5% avec le nivolumab versus 39% avec le docetaxel. La durée de réponse médiane était de 17,1 mois avec le nivolumab versus 5,6 avec le docetaxel. Le taux de réponse était de 19,2% avec le nivolumab versus 12,4% avec le docetaxel.

Les résultats préliminaires de l'association nivolumab-erlotinib ont été rapportés. Parmi les 21 patients inclus avec mutation de l'EGFR, 20 progressaient sous inhibiteurs de tyrosine kinase. Parmi ces 20 patients, il existait une réponse partielle chez 3 patients (15%) et une maladie stable chez 9 patients (45%). La tolérance était acceptable avec 4 patients ayant eu une toxicité de grade 3 ou 4. Les résultats définitifs permettront de savoir si les anti-PD1

peuvent apporter une solution en cas de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients EGFR muté (68).

L'association nivolumab/ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4), deux anticorps agissant sur 2 cibles impliquées dans la costimulation des lymphocytes T, est en cours d'étude et les résultats préliminaires laissent entrevoir des réponses intéressantes avec une tolérance acceptable (69).

1.4.1.2. Pembrolizumab

Le pembrolizumab (également appelé MK-3475 ou lambrolizumab) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4. Contrairement au nivolumab dont les acides aminés sont tous humains, le pembrolizumab contient des acides aminés murins au niveau des domaines hypervariables.

En 2013, ont été rapportés les résultats préliminaires d'un essai de phase I évaluant la tolérance et l'efficacité du MK-3475 chez 38 patients avec un CBNPC. Le taux de réponse objective était de 24%. La survie médiane était de 51 semaines. Par ailleurs, l'expression tumorale de PDL1, retrouvée en immunohistochimie, était un facteur prédictif significatif de réponse. 6 des 9 patients PDL1 positif ont présenté une réponse contre 1 des 24 patients PDL1 négatif (10). Les derniers résultats de cette étude ont été publiés en mai 2015 : sur 495 patients, le taux de réponse globale était de 19,4% et la durée de réponse médiane de 12,5 mois. La survie sans progression médiane était de 3,7 mois et la survie globale médiane était de 12 mois. L'expression PDL1 dans au moins 50% des cellules tumorales était le « cut off » pour l'étude en sous-groupe. Parmi les patients avec une expression positive de PDL1 (67%), le taux de réponse était de 45,2% et la survie sans progression médiane de 6,3 mois (11).

1.4.2. Anticorps anti-PDL1

Le principal avantage de cibler PDL1 est l'absence d'interaction avec le lymphocyte T contrairement à l'inhibition de PD1. Toutefois, le risque est d'entraîner une surexpression des autres ligands de PD1.

1.4.2.1. BMS-936559

Le BMS-936559 est un anticorps monoclonal totalement humain IgG4.

Dans un essai de phase I, parmi 207 patients atteints de tumeurs solides avancées, incluant 75 CBNPC, en seconde ligne, le taux de réponse globale était de 10% (5 des 49 patients évaluable dont un cas de CBNPC épidermoïde et 4 cas de CBNPC non épidermoïde) et la durée de stabilité de la maladie était d'au moins 6 mois pour 6 (18%) d'entre eux. La durée de réponse allait de 2,3 mois à 16,6 mois. Des effets indésirables ont été rapportés chez 188 des 207 patients (91%) dont 126 (61%) étaient imputables au traitement, la plupart de grade 1-2. Les plus fréquents étaient la fatigue, des réactions d'hypersensibilité en cours de perfusion, des diarrhées, des arthralgies, un rash, des nausées, un prurit, des céphalées. 19 patients (9%) ont présenté des effets indésirables de grade 3-4. Des effets indésirables d'origine auto-immune étaient rapportés chez 81 des 207 patients (39%), tels qu'un rash, une hypothyroïdie, une hépatite, une sarcoïdose, un diabète, une myasthénie principalement de grade 1 ou 2. Des réactions d'hypersensibilité en cours de perfusion ont été observées chez 21 des 207 patients (10%), d'évolution favorable sous antihistaminiques, antipyrétiques et dans quelques cas, sous corticothérapie.

1.4.2.2. MPDL3280A

Le MPDL3280A (également appelé RG7446 ou atezolizumab) est un anticorps IgG1 dirigé contre le PDL1. Un acide aminé a été modifié dans sa fraction constante pour éviter la liaison avec les cellules de l'immunité via la cytotoxicité dépendante des anticorps. Ceci prévient la lyse des autres cellules immunitaires qui expriment PDL1, tels que les lymphocytes T activés.

Dans un essai de phase I, 53 CBNPC étaient évaluable pour la sécurité et étaient traités à la dose de 1 (n=2), 10 (n=10), 15 (n=19) et 20 mg/kg (n=22). L'incidence des effets indésirables de grade 3-4 était de 34%, incluant des épanchements péricardiques (6%), des déshydratations (4%), des dyspnées (4%) et une fatigue (4%). Aucune pneumopathie ou diarrhée de grade 3 à 5 n'a été observée. 37 CBNPC étaient évaluable pour l'efficacité. Le taux de réponse globale était de 24% (9/37) et était observé pour les patients avec un carcinome épidermoïde et ceux avec un carcinome non épidermoïde. Le taux de survie sans progression à 24 semaines était de 48%. L'analyse des biomarqueurs a retrouvé une corrélation entre l'expression de PDL1 et l'efficacité. Les patients qui avaient un statut PDL1 positif montraient un taux de réponse globale de 100% (4/4), tandis que les patients PDL1 négatifs avaient un taux de réponse globale de 15% (4/26) (12).

1.4.2.3. MEDI-4736

Le MEDI-4736 est également un anticorps monoclonal de type IgG1 dirigé contre le PDL1, avec 3 acides aminés modifiés dans sa fraction constante pour éviter la liaison avec les cellules de l'immunité via la cytotoxicité dépendante des anticorps.

Les résultats préliminaires d'un essai de phase I chez des patients avec des tumeurs solides ont rapporté une activité clinique et des maladies stabilisées durablement dans différents types de tumeurs, incluant des CBNPC, sans toxicité limitant les doses ou effets indésirables de grade 3-4 (70). Dans un essai de phase II, le MEDI-4736 était testé chez 85 CBNPC prétraités. Parmi 53 patients évaluable, 12 ont eu une réponse objective (23%) (70).

Segal et al. ont présenté les données préliminaires du MED-I4736 à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant un an chez 346 patients atteints de tumeurs solides, incluant 143 patients avec un CBNPC. Il y avait peu d'effets indésirables de grade 3-4 (6%). L'activité clinique était observée dès la sixième semaine de traitement, avec une maintenance jusqu'à 67 semaines et après la fin du traitement. Le taux de réponse globale était de de 13% parmi les patients avec un CBNPC (71).

1.4.3. Expression de PDL1 et taux de réponse aux immunothérapies

Dans les essais cliniques, plus l'expression de PDL1 est élevée au niveau tumoral ou au niveau des cellules immunitaires, meilleurs sont les taux de réponse aux différents anticorps anti-PD1 et anti-PDL (Figure 8) (72).

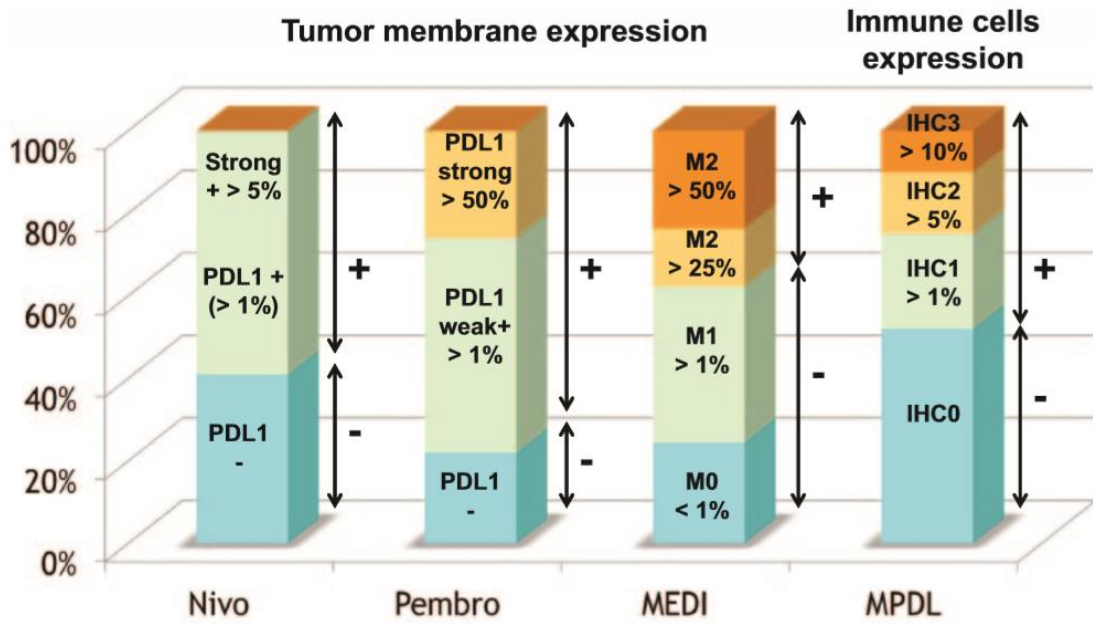


Figure 8 Expression de PDL1 et taux de réponse aux immunothérapies

2. Deuxième partie : Etude clinique

2.1. Matériel et méthodes

2.1.1. Caractéristiques de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective comparative monocentrique afin d'étudier les caractéristiques clinico-patho-radiologiques des patients porteurs de CBPNC exprimant PDL1.

2.1.2. Population étudiée

Nous avons pris les patients atteints de CBNPC dont le statut d'expression de PDL1 était connu, positif ou négatif. Nous avons utilisé les patients atteints de cancer bronchique testés en immunohistochimie dans le cadre du protocole GO28754 de juin 2014 à novembre 2014, suivis en Haute Vienne (CHU Dupuytren, LIMOGES ; CMS Saint-Feyre, Sainte-Feyre). Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique non comparative du MPDL3280A chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique positif pour PDL1. Nous avons également pris les patients atteints de cancer bronchique dont le statut PDL1 était connu après que le pneumologue référent ait fait la demande d'étude en immunohistochimie auprès du Département de biologie et de pathologies médicales de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif.

2.1.3. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients atteints d'un CBNPC dont l'expression de PDL1 était connue, suivis en Haute Vienne (CHU Dupuytren, LIMOGES ; CMS Saint-Feyre, Sainte-Feyre) et testés entre juin 2014 et avril 2015.

2.1.4. Critères d'exclusion

Nous n'avons exclu aucun patient.

2.1.5. Recueil de données

Pour l'ensemble de ces patients, nous avons préétabli une liste de données à recueillir (Annexe 1). Pour chaque patient, les données ont été recueillies à la date du bloc d'anatomopathologie testé pour le PDL1. Ces données comprenaient :

- Des informations intéressant le patient :
 - Nom
 - Prénom
 - Date de naissance
 - Sexe
 - Statut tabagique en Paquet-Année
 - Fumeur actif, si non : année du sevrage tabagique
 - Existence ou non d'une exposition professionnelle
 - Antécédent(s) de cancer
 - Date de diagnostic initial
 - Date du bloc tumoral analysé pour l'expression de PDL1
 - Site de prélèvement : chirurgie (lobectomie ou segmentectomie), biopsie de la lésion primaire (en fibroscopie bronchique ou sous contrôle scannographique), biopsie d'un tissu métastatique
 - Nombre de lignes de chimiothérapies antérieures au prélèvement tumoral

- Des informations anatomopathologiques concernant la tumeur :
 - Statut d'expression de PDL1
 - Histologie
 - Différenciation tumorale : peu, moyennement ou bien différenciée
 - Statut mutationnel concernant EGFR, ALK, ROS-1, KRAS, HER2, PI3KCA et BRAF quand il s'agissait d'un adénocarcinome bronchique

- Des informations qualitatives d'imagerie médicale

- Localisation de la tumeur primitive (lobe supérieur droit (LSD), lobe moyen (LM), lobe inférieur droit (LID), lobe supérieur gauche (LSG), lobe inférieur gauche (LIG), mixte quand l'infiltration tumorale atteignait plus d'un lobe.
- Taille selon la classification TNM du cancer du poumon 7^{ème} édition (Annexe 2)
- Forme de la lésion primitive (complexe, ronde, ovale) en fenêtre parenchymateuse
- Marges de la lésion primitive (lisses, lobulées, spiculées/irrégulières) en fenêtre parenchymateuse
- Aspect d'opacité en verre dépoli ou non de la lésion primitive
- Densité de la lésion primitive (semi-solide, solide)
- Présence de cavitation ou non au sein de la lésion primitive
- Présence de bronchogramme aérien ou non au sein de la lésion primitive
- Epaissement de la plèvre adjacente (scissurale ou périphérique) à la lésion primitive ou non
- Présence de nécrose tumorale au sein de la lésion primitive ou non
- Présence de rétraction pleurale ou non par la lésion primitive
- Présence de contact pleural ou non de la lésion primitive
- Localisation de la lésion primitive (centrale, périphérique)
- Présence de calcifications ou non au sein de la lésion primitive
- Présence d'emphysème ou non
- Présence de fibrose ou non, définie par la présence de rayons de miel, de bronchectasies de traction ou de réticulations
- Présence d'épanchement pleural ou non
- Statut ganglionnaire selon la classification TNM du cancer du poumon 7^{ème} édition
- Présence ou non de métastases pulmonaires (M1a selon la classification TNM du cancer du poumon 7^{ème} édition)
- Présence ou non de métastases à distance (cérébrales, hépatiques, surrenaliennes, cutanées, osseuses)
- Stade de la tumeur selon la classification TNM 7^{ème} édition (Annexe 2)

Pour ces informations qualitatives, il a été utilisé les scanners cérébraux (ou IRM cérébrales), les scanners thoraciques et abdomino-pelviens ou les Tomographies par Emissions de Positrons, réalisés à la date du bloc tumoral utilisé pour l'analyse de l'expression de PDL1. Il a été réalisé une relecture par un radiologue avec une expérience en oncologie thoracique du CHU de Limoges.

Ces données ont été collectées soit à partir du dossier médical papier du CHU Dupuytren ou du CMS de Sainte-Feyre, soit à partir du dossier informatique du patient via le logiciel de synthèse médicale M-CrossWay (société McKesson), en activité au CHU de Limoges.

2.1.6. Analyse statistique utilisée pour l'analyse de la base de données

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes et/ou d'items dans les différentes variables considérées.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests non paramétriques de Man et Whitney pour séries non appariées.

Des courbes de survie pour les 2 groupes d'expression PDL1 ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre elles à l'aide de tests de log-rank.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

2.2. Résultats

De juin 2014 à novembre 2014, 20 patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire ont été testés vis-à-vis de l'expression de PDL1 dans le cadre du protocole GO28754. Parmi eux, 20 patients étaient pris en charge au CHU Dupuytren à Limoges et 2 patients étaient pris en charge au CMS Saint-Feyre. 2 patients pris en charge au CHU Dupuytren ont été testés à l'Institut Gustave Roussy à la demande de leur pneumologue référent. Au total, l'expression de PDL1 était connue pour 22 patients.

2.2.1. Caractéristiques de la population

Dans notre population, ont été dénombrés 17 hommes (77,27%) et 5 femmes (22,73%). Dans le groupe d'expression de PDL1 négative, ont été dénombrés 9 hommes (75%) et 3 femmes (25%) et dans le groupe d'expression de PDL1 positive, 8 hommes (80%) et 2 femmes (20%). Il n'existait pas de différence significative entre le sexe et l'expression de PDL1 ($p=0,7805$) (Cf. Tableau 1).

L'âge médian était de 62,7 ans (32-76,9 ans) ($p=0,2599$).

Dans notre population, la consommation médiane en Paquet-Année était de 30, sans qu'il y ait de différence statistiquement significative selon l'expression de PDL1.

Parmi eux, 4 patients (18,18%) avait été exposés à un facteur de risque professionnel. Les activités professionnelles respectives étaient : réfection de la voie publique, fonderie, imprimerie, industrie automobile.

Parmi eux, 4 patients (18,18%) avaient un antécédent de cancer (1 patient était en rémission d'un carcinome épidermoïde de l'amygdale, 1 patient était en rémission d'un carcinome baso-cellulaire de la peau, 1 patient était en rémission d'un adénocarcinome colique et 1 patient était en rémission d'un carcinome urothélial).

Les données ont été recueillies à la date correspondant au prélèvement analysé pour l'expression de PDL1. Pour certains patients, le prélèvement analysé ne correspondait pas au prélèvement initial ayant conduit au diagnostic. C'est ainsi que 4 patients avait déjà bénéficié d'une voire de plusieurs thérapeutiques dans le cadre de leur cancer broncho-pulmonaire avant l'étude de l'expression de PDL1.

Dans le groupe PDL1 positif, 1 patiente avait été antérieurement traitée. Le diagnostic d'adénocarcinome broncho-pulmonaire datait du 15 mai 2012. Le prélèvement analysé pour l'expression de PDL1 correspondait à des biopsies pleurales faites le 28 février 2013, lors d'une thoracotomie pour talcage pleural. Cette patiente avait déjà reçu une première ligne de chimiothérapie par 6 cures de cisplatine-pemetrexed suivie de 9 cures de pemetrexed.

Dans le groupe PDL1 négatif, 3 patients avaient déjà été traités.

Le premier patient dont le diagnostic d'adénocarcinome broncho-pulmonaire datait du 5 février 2013, avait antérieurement reçu une chimiothérapie néo adjuvante par 4 cures de cisplatine-pemetrexed, puis avait bénéficié d'une lobectomie supérieure droite. Ce patient a récidivé en janvier 2014 au niveau du lobe supérieur gauche. Après une chimio-radiothérapie néo adjuvante, il a été réalisé une segmentectomie antérieure du lobe supérieure gauche le 6 février 2014. C'est sur le matériel tumoral de la segmentectomie qu'a été analysée l'expression de PDL1.

La deuxième patient dont le diagnostic d'adénocarcinome broncho-pulmonaire présentant une mutation inhibitrice de l'EGFR T790M datait du 1 juillet 2007, avait bénéficié d'une lobectomie inférieure gauche. A la récurrence en 2010, il avait reçu une thérapie ciblée par gefitinib, puis 6 cures de cisplatine-pemetrexed, puis une autre thérapie ciblée par erlotinib. L'expression de PDL1 a été effectuée à partir de biopsies pleurales réalisées sous thoracoscopie pour talcage pleural le 22 juin 2012.

La troisième patient dont le diagnostic d'adénocarcinome broncho-pulmonaire présentant une mutation inhibitrice de l'EGFR T790M datait du 7 août 2009, avait bénéficié d'une ligne de chimiothérapie par cisplatine-gemcitabine, puis d'une thérapie ciblée par erlotinib puis d'une troisième ligne de chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel. L'expression de PDL1 a été étudié sur une aspiration ganglionnaire à l'aiguille de Wang en fibroscopie bronchique le 4 février 2014.

Dans notre population, il y avait 19 cas (86,36%) dont l'histologie correspondait à un adénocarcinome broncho-pulmonaire, 2 cas (9,09%) dont l'histologie correspondait à un carcinome épidermoïde, et 1 cas (4,55%) dont l'histologie correspondait à un carcinome non neuroendocrine.

C'étaient des tumeurs majoritairement peu différenciées dans 57,14% des cas, moyennement différenciées dans 23,81% des cas et bien différenciées dans 19,05%.

Dans notre population, l'expression de PDL1 a été recherchée sur la lésion primaire que ce soit lors d'une fibroscopie bronchique, d'une ponction sous scanner thoracique, d'une lobectomie ou d'une segmentectomie dans 63,64% des cas (14 patients) et sur des lésions secondaires dans 36,36% des cas (8 patients). Les sites métastatiques prélevés étaient : plèvre sous thoracoscopie (4 cas), ganglion médiastinal à l'aiguille de Wang (1 cas), atteinte pariétale de contiguïté (1 cas), surrénale sous coelioscopie (1 cas), os au niveau rachidien (1 cas).

Dans notre population, la mutation la plus fréquente correspondait à la mutation KRAS, retrouvée chez 5 patients (26,32%) ; (2 cas de mutation G12R, 1 cas mutation G12C, 1 cas de mutation G13D, 1 cas de mutation G12D) dont 1 patient dans le groupe d'expression positive de PDL1 (mutation G12R).

2 cas (10,53%) de mutation de l'EGFR étaient présents et étaient dans le groupe où l'expression de PDL1 était négative.

Aucun cas de réarrangement d'ALK, de fusion de ROS1, de mutation HER2, de mutation PI3KACA et de mutation de BRAF n'a été retrouvé.

Il existait 7 cas (70%) d'atteinte ganglionnaire dans le groupe d'expression de PDL1 positive et 6 cas (50%) dans le groupe d'expression de PDL1 négative.

La fréquence des métastases pulmonaires était comparable dans les groupes d'expression PDL1 négative ou positive (66,67% versus 60% respectivement).

Etant un critère de non inclusion d'un patient dans le protocole GO28754, comme attendu, il n'a été retrouvé aucune localisation métastatique au niveau cérébral.

Les métastases à distance retrouvées par ordre décroissant étaient osseuses (27,27%), surrenaliennes (18,18%), hépatiques (13,64%) et cutanées (4,55%).

2.2.2. Expression de PDL1

Après analyse des prélèvements tumoraux en immunohistochimie de l'expression de PDL1, 12 patients (54,5%) étaient considérés comme exprimant PDL1 et 10 patients (45,5%) comme n'exprimant pas PDL1 (Figure 9).

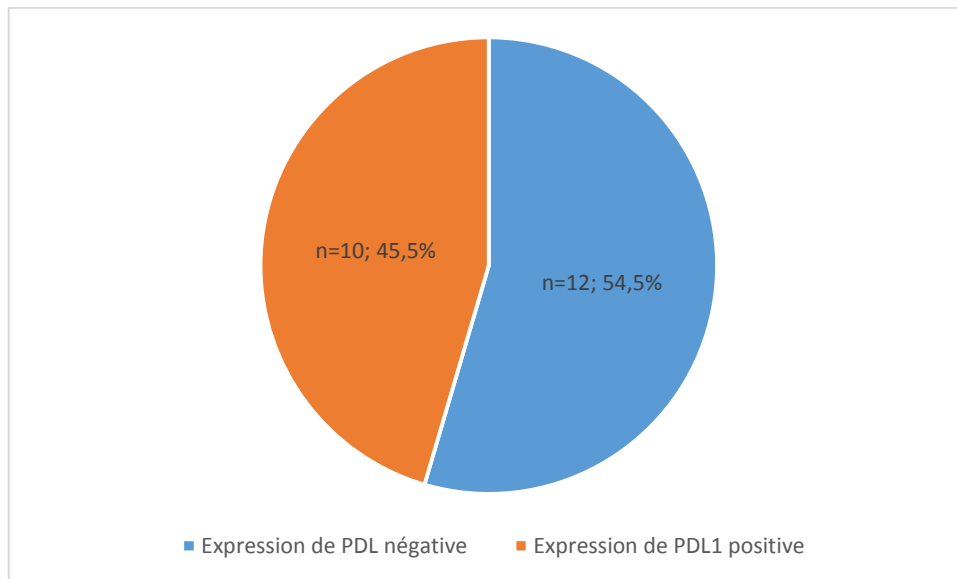


Figure 9 Proportion d'expression positive et négative de PDL1

2.2.3. Comparaison des caractéristiques clinico-patho-radiologiques en fonction de l'expression de PDL1

2.2.3.1. Expression de PDL1 et caractéristiques clinico-pathologiques

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre l'expression positive ou négative de PDL1 sur les prélèvements tumoraux des patients et le sexe (homme, femme), l'âge, la consommation tabagique en Paquet-Année, le statut non-fumeur, ancien fumeur ou fumeur actif, l'existence ou non d'une exposition professionnelle, les antécédents ou non de cancer autre que broncho-pulmonaire, le nombre de lignes de chimiothérapies antérieures au prélèvement sur lequel avait été étudiée l'expression de PDL1 et le site de prélèvement tumoral (Cf. Tableau 1).

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre l'expression positive ou négative de PDL1 sur les prélèvements tumoraux des patients et l'histologie (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, autres), la différenciation tumorale (peu, moyennement, bien différenciée), la présence d'une mutation EGFR, d'un réarrangement de ALK, d'une fusion de ROS1, d'une mutation KRAS, d'une mutation d'HER2, d'une mutation PI3KCA ou d'une mutation BRAF (Cf. Tableau 2).

Tableau 1 Association entre l'expression de PDL1 et les caractéristiques cliniques

	Total	Expression de PDL1		p
		Négative	Positive	
<i>Sexe</i>				
Homme, n	17 (77,27%)	9 (75%)	8 (80 %)	0,7805
Femme, n	5 (22,73%)	3 (25%)	2 (20%)	
<i>Age</i>				
Médiane, année (minimum-maximum)	62,7 (31,6-76,9)	62,7 (31,6-74,9)	64,1 (52-76,9)	0,2599
<i>Tabac</i>				
Consommation médiane en Paquet-Année (DS)	30 (18,23)	30 (17,12)	32,5 (20,42)	0,9474
Fumeur actif, n	10 (45,45%)	5 (41,67%)	5 (50%)	0,6808
Fumeur sévère, n	9 (40,91%)	6 (50%)	3 (30%)	
Non-fumeur, n	3 (13,64%)	1 (8,33%)	2 (20%)	
<i>Exposition professionnelle</i>				
Oui, n	4 (18,18%)	2 (16,67%)	2 (20%)	0,84
Non, n	18 (81,82%)	10 (83,33%)	8 (80%)	
<i>Antécédents de cancer</i>				
Non, n	18 (81,82%)	9 (75%)	9 (90%)	0,3637
Oui, n	4 (18,18%)	3 (25%)	1 (10%)	
<i>Nombre de lignes de chimiothérapies antérieures</i>				
0, n	18 (81,82%)	9 (75%)	9 (90%)	0,2781
1, n	1 (4,55%)	0 (0%)	1 (10%)	
2, n	1 (4,55%)	1 (8,33%)	0 (0%)	
3, n	2 (9,1%)	2 (16,67%)	0 (0%)	
<i>Site de prélèvement</i>				
Lésion primitive en fibroscopie bronchique ou sous scanner, n	9 (40,91%)	5 (41,67%)	4 (40%)	0,325
Lobectomie/Segmentectomie, n	5 (22,73%)	4 (33,33%)	1 (10%)	
Localisations métastatiques, n	8 (36,36%)	3 (25%)	5 (50%)	

DS Déviation Standard

Tableau 2 Association entre l'expression de PDL1 et les caractéristiques histologiques et biomoléculaires

	Total	Expression de PDL 1		P
		Négative	Positive	
<i>Histologie</i>				
Adénocarcinome, n	19 (86,36%)	10 (83,33%)	9 (90%)	0,6447
Epidermoïde, n	2 (9,09%)	1 (8,33%)	1 (10%)	
Autres, n	1 (4,55%)	1 (8,33%)	0 (0%)	
<i>Différenciation</i>				
Peu différenciée, n	13 (59,09%)	6 (50%)	7 (70%)	0,1419
Moyennement différenciée, n	5 (22,73%)	2 (16,67%)	3 (30%)	
Bien différenciée, n	4 (18,18%)	4 (33,33%)	0 (0%)	
<i>Mutation EGFR</i>				
Sauvage, n	17 (89,47%)	8 (80%)	9 (100%)	0,1561
Mutant, n	2 (10,53%)	2 (20%)	0 (0%)	
<i>Réarrangement ALK</i>				
Négatif, n	17 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	—
Positif, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Fusion ROS 1</i>				
Négatif, n	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	—
Positif, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Mutation KRAS</i>				
Sauvage, n	14 (73,68%)	6 (60%)	8 (88,89%)	0,1533
Mutant, n	5 (26,32%)	4 (40%)	1 (11,11%)	
<i>Mutation HER 2</i>				
Négatif, n	15 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	0,3329
Positif, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Mutation PI3KCA</i>				
Négatif, n	9 (0%)	6(100%)	3 (100%)	0,4533
Positif, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Mutation BRAF</i>				
Négatif, n	18 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	0,3035
Positif, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

2.2.3.2. Expression de PDL1 et caractéristiques radiologiques

Dans le groupe d'expression négative de PDL1, aucune imagerie à la date du prélèvement tumoral analysé n'a été retrouvée dans le dossier pour un patient. Les données concernant le lobe et la classification TNM ont été complétées à partir du compte-rendu de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Le prélèvement ayant été fait en fibroscopie bronchique, la tumeur a été considérée comme centrale. Un patient présentait une atélectasie pulmonaire gauche complète. Les données concernant la forme, les marges, la présence d'opacité en verre dépoli, la densité, la présence de cavitation, la présence de bronchogramme aérien, l'épaississement de la plèvre adjacente, la rétraction pleurale, le contact pleural et les calcifications n'ont pas été relevées.

Dans le groupe d'expression positive de PDL1, aucune imagerie à la date du prélèvement analysé n'a été retrouvée dans le dossier pour un patient. Les données concernant le lobe et la classification TNM ont été complétées à partir du compte-rendu de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre l'expression positive ou négative de PDL1 sur les prélèvements tumoraux des patients et le lobe atteint (lobe supérieur droit, lobe moyen, lobe inférieur droit, lobe supérieur gauche, lobe inférieur gauche, atteinte mixte), la taille selon la classification TNM, l'existence de métastases pulmonaires (M1a selon la classification TNM), la forme (complexe, ronde, ovale), les marges (lisses, lobulées, spiculées, l'existence d'opacité en verre dépoli, la densité (semi-solide, solide), l'existence de cavitation, l'existence d'un bronchogramme aérien, l'existence d'un épaississement de la plèvre adjacente, l'existence de nécrose intra tumorale, le statut ganglionnaire (N0 ou N1/N2/N3 selon la classification TNM), l'existence d'une rétraction pleurale, l'existence d'un contact pleural, la localisation (centrale, périphérique), l'existence de calcifications intra tumorales, l'existence d'emphysème, l'existence de fibrose, l'existence d'un épanchement pleural, l'existence de métastases cérébrales, hépatiques, surrenaliennes, cutanées, osseuses et le stade TNM (Cf. Tableau 3).

Tableau 3 Association entre l'expression de PDL1 et les caractéristiques radiologiques

	Total	Expression de PDL1		P
		Négative	Positive	
<i>Lobe</i>				
LSD, n	4 (18,18%)	2 (16,67%)	2 (20%)	0,7095
LM, n	1 (4,55%)	0 (0%)	1 (10%)	
LID, n	4 (18,18%)	3 (25%)	1 (10%)	
LSG, n	4 (18,18%)	2 (16,67%)	2 (20%)	
LIG, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mixte, n	9 (40,91%)	5 (41,67%)	4 (40%)	
<i>Taille TNM</i>				
T1, n	4 (18,18%)	2 (16,67%)	2 (20%)	0,9743
T2, n	2 (9,09%)	1 (8,33%)	1 (10%)	
T3, n	6 (27,27%)	3 (25%)	3 (30%)	
T4, n	10 (45,45%)	6 (50%)	4 (40%)	
<i>Métastases pulmonaires, M1a</i>	14/22 (63,64%)	8/12 (66,67%)	6/10 (60%)	0,7462
<i>Forme</i>				
Complexe, n	14 (73,68%)	7 (70%)	7 (77,78%)	0,8687
Ronde, n	3 (15,79%)	2 (20%)	1 (11,11%)	
Ovale, n	2 (10,53%)	1 (10%)	1 (11,11%)	
<i>Marges</i>				
Lisses, n	1 (5,26%)	1 (10%)	0 (0%)	0,2023
Lobulées, n	2 (10,53%)	0 (0%)	2 (22,22%)	
Spiculées, n	16 (84,21%)	9 (90%)	7 (77,78%)	
<i>Opacité en verre dépoli</i>	0/19 (0%)	0/9 (0%)	0/10 (0%)	—
<i>Densité</i>				
Semi-solide, n	1 (5,26%)	1 (10%)	0 (0%)	0,3297
Solide, n	18 (94,74%)	9 (90%)	9 (100)	
<i>Cavitation</i>	1/19 (5,26%)	1/10 (10%)	0/9 (0%)	0,3297
<i>Bronchogramme aérien</i>	3/19 (15,79%)	0/10 (0%)	3/9 (33,33%)	0,0867
<i>Épaississement de la plèvre adjacente</i>	12/19 (63,16%)	6/10 (60%)	6/9 (66,67%)	0,7636
<i>Nécrose</i>	9/19 (47,37%)	6/10 (60%)	3/9 (33,33%)	0,2451

<i>Statut ganglionnaire</i>				
N0, n	9 (40,91%)	6 (50%)	3 (30%)	0,3421
N1/N2/N3, n	13 (59,09%)	6 (50%)	7 (70%)	
<i>Rétraction pleurale</i>	16/19 (84,21%)	8/10 (80%)	8/9 (88,89%)	0,3687
<i>Contact pleural</i>	15/19 (78,95%)	7/10 (70%)	8/9 (88,89%)	0,3133
<i>Localisation</i>				
Centrale, n	12 (57,14%)	8 (66,67%)	4 (44,44%)	0,3085
Périphérique, n	9 (42,86%)	4 (33,33%)	5 (55,56%)	
<i>Calcifications</i>	3/19 (15,79%)	0/10 (0%)	3/9 (33,33%)	0,0867
<i>Emphysème</i>	8/20 (40%)	5/11 (45,45%)	3/9 (33,33%)	0,582
<i>Fibrose</i>	0/20 (0%)	0/9 (0%)	0/11 (0%)	–
<i>Epanchement pleural</i>	9/22 (40,91%)	6/12 (50%)	3/10 (30%)	–
<i>Localisations métastatiques</i>				
Cerveau	0/22 (0%)	0/12 (0%)	0/10 (0%)	–
Foie	3/22 (13,64%)	1/12 (8,33%)	2/10 (20%)	0,4272
Surrénales	4/22 (18,18%)	2/12 (16,67%)	2/10 (20%)	0,84
Cutanées	1/22 (4,55%)	0/12 (0%)	1/10 (10%)	0,2622
Osseuses	6/22 (27,27%)	3/12 (25%)	3/10 (30%)	0,3998
<i>Stade TNM</i>				
I, n	2 (9,09%)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,3998
II, n	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
III, n	6 (27,27%)	3 (25%)	3 (30%)	
IV, n	14 (63,64%)	7 (58,33%)	7 (70%)	

LDS Lobe Supérieur Droit, LM Lobe Moyen, LID Lobe Inférieur Droit, LSG Lobe Supérieur Gauche, LIG Lobe Inférieur Gauche

2.3. Discussion

La découverte de la voie PD1/PDL1 immunosuppressive dans le CBNPC a ouvert la voie au développement d'anticorps anti-PDL1 et anti-PD1. Les premiers résultats sont encourageants et laissent entrevoir des espoirs de traitements à court terme. Cependant, de nombreuses questions ne sont pas résolues. Quels patients vont bénéficier le plus d'une immunothérapie ? Faut-il les sélectionner ? Dans les essais cliniques, les patients atteints d'un CBNPC exprimant PDL1 ont des meilleurs taux de réponse que ceux atteints d'un CBNPC n'exprimant pas PDL1. Peu de données sont publiées sur le phénotype clinique, pathologique et radiologique des patients exprimant le récepteur PD1 ou le ligand PDL1.

L'objectif de ce travail était de rechercher une corrélation entre les caractéristiques clinico-patho-radiologiques et l'expression de PDL1 chez des patients atteints de CBNPC.

2.3.1. Limites du travail

Nous rapportons ici un travail réalisé au CHU de Limoges portant sur 22 cas de patients atteints de CBNPC dont l'expression de PDL1 était connue. La principale limite de cette étude est liée à l'effectif restreint de la population. Il existe également un biais de sélection concernant la constitution de l'échantillon. En effet, nous nous sommes servis de la liste des patients testés dans le cadre du protocole de recherche GO28754. Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase II multicentrique non comparative du MPDL3280A chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique positif pour PDL1. Or, les atteintes de système nerveux central, y compris les métastases cérébrales traitées étaient un critère de non-inclusion. L'incidence des métastases cérébrales n'est donc ici pas évaluable. Le travail était rétrospectif. Les données ont été recueillies à la date du prélèvement analysé pour l'expression de PDL1. Il existe des données manquantes, les imageries étudiées et les prises en charge thérapeutiques antérieures ne sont pas homogènes.

2.3.2. Expression de PDL1

Dans notre population de CBNPC, nous avons retrouvé un taux d'expression positive de PDL1 en immunohistochimie de 45,5%. Ce taux est supérieur à celui retrouvé dans les premières études (73,74) mais inférieur à celui d'études plus récentes (63,75). L'évaluation de l'expression de PDL1 se fait le plus souvent en immunohistochimie, parfois en immunofluorescence quantitative au niveau tumoral (76) mais peut également être réalisée au niveau du sang périphérique (77). En immunohistochimie, la distribution de PDL1 peut être

vue sous forme de protéines ou d'ARN messenger au niveau de la membrane plasmique et/ou du cytoplasme des cellules tumorales. Ces variations de taux d'expression de PDL1 sont probablement attribuables à l'utilisation de techniques différentes et au manque de consensus actuel dans les méthodes. En effet, les réactifs d'analyse, les anticorps utilisés et les critères d'interprétation diffèrent selon les études.

L'expression de PDL1 dépend également de la qualité de l'échantillon tumoral et du site de prélèvement. Les caractéristiques biologiques de la tumeur primaire sont fréquemment altérées au niveau des ganglions ou des métastases. Dans leur série de carcinomes épidermoïdes du poumon, Kim et al. ont montré qu'il existait des phénomènes de conversion d'expression de PDL1 positive (dans 10,8% des cas) et négative (dans 18,9% des cas) entre la lésion primaire et les ganglions analysés. L'expression de PDL1 était maintenue dans 70,3% des cas (78). Comme il avait été observé chez les patients atteints d'un adénocarcinome broncho-pulmonaire présentant des mutations de l'EGFR, la notion d'hétérogénéité tumorale touche également l'expression de PDL1. Afin de mieux caractériser cette hétérogénéité tumorale, il serait intéressant d'étudier l'expression de PDL1 chez un même individu dans le sang périphérique, les cellules tumorales de la lésion primaire et les cellules tumorales des différentes lésions secondaires.

2.3.3. Caractéristiques clinico-pathologiques

Notre faible effectif n'a pas permis de montrer d'association entre les caractéristiques clinico-pathologiques et l'expression de PDL1. Dans les différents travaux étudiant l'expression de PDL1 et les caractéristiques clinico-pathologiques, l'âge et le sexe n'étaient pas des facteurs associés à l'expression de PDL1 (63,75,77).

Concernant le tabagisme, l'équipe de Chen et al. a retrouvé que l'expression de PDL1 au niveau des cellules tumorales était plus importante chez les non-fumeurs que chez les fumeurs ($p=0,036$) (79). L'équipe d'Azuma et al. a fait la même observation (80). Dans d'autres études et la méta-analyse de Wang et al., l'expression de PDL1 au niveau des cellules tumorales n'est pas associée au tabagisme (74,75,78,81,82). Toutefois, l'étude de phase I évaluant l'activité et la sécurité du MPDL3280A, anticorps antiPDL1, dans les CBNPC avancés montrent une tendance en faveur d'un meilleur taux de réponse chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs (11/26 (42%) versus 1/10 (10%),

respectivement, $p=0.4229$) (83). Une explication serait le nombre plus important de mutations tumorales observées chez les fumeurs qui favoriserait l'immunogénicité.

Notre population était trop faible pour évaluer l'exposition professionnelle et l'expression de PDL1. De plus, il n'était pas détaillé le type d'exposition (inhalation, rayonnement), la substance incriminée, le délai d'exposition et le délai entre la constatation de l'affection et la date à laquelle le travailleur a cessé d'être exposé au risque. Il n'a pas été retrouvé sur Pubmed de travaux comparant l'exposition professionnelle et l'expression de PDL1. Toutefois, dans le cadre d'une étude analysant l'expression de PDL1 dans le mésothéliome pleural malin, l'exposition à l'amiante n'était pas associée à l'expression de PDL1 (84).

Concernant les traitements antérieurs et l'expression de PDL1, sur ce faible échantillon, au moment où l'expression de PDL1 était recherchée, 4 patients avaient déjà bénéficié d'une prise en charge thérapeutique dans le cadre de leur cancer broncho-pulmonaire. Classiquement, la chimiothérapie est considérée comme induisant une immunosuppression et donc ayant un effet néfaste sur l'immunité anti tumorale. Cependant, des données émergent pour indiquer que la chirurgie et la chimiothérapie ont un impact immunologique positif sur les patients atteints de cancer.

La chirurgie permet de réduire l'immunosuppression ce qui a permis de faire émerger le concept d'immunomodulation induite par la chirurgie de cytoréduction (85). Les cellules T régulatrices inhibent la réaction immunitaire anti tumorale. Elles infiltrent les cancers humains notamment les cancers bronchiques non à petites cellules et leur prévalence est augmentée dans le sang des patients atteints de cancer comparativement à celui des patients sains. L'augmentation de proportion des cellules T régulatrices est corrélée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer. Elle est associée à une augmentation des récurrences dans le mélanome, le cancer du sein et à une moins bonne survie dans le cancer du rein et de l'ovaire. Il a été développé quelques anticorps anti-CD25 (CD25 présent à la surface des lymphocytes T régulateurs) sur des modèles animaux mais ces études ont été limitées par la courte déplétion en lymphocytes T régulateurs, l'inefficacité sur les tumeurs volumineuses et l'activité sur les autres cellules exprimant CD25 qui ont une activité anti-tumorale. La résection de la lésion tumorale primaire chez des patients atteints d'un cancer avancé réduirait l'infiltration par les lymphocytes T régulateurs et les autres facteurs immunosuppresseurs médiés par la tumeur, qui sont le plus souvent responsables de la progression tumorale (85). Pour évaluer l'effet additif ou synergique de la chirurgie et de la stratégie d'immunothérapie, un essai de phase III est ouvert au recrutement pour l'étude de MEDI4736, en adjuvant versus un placebo après exérèse chirurgicale complète de CBNPC stade IB, II ou IIIA. Un essai de

phase II est également ouvert au recrutement évaluant la sécurité du nivolumab, en stratégie néo-adjuvante de CBNPC stade I, II ou IIA.

Les chimiothérapies induisent souvent une lymphopénie transitoire, ce qui a conduit à penser pendant longtemps que les chimiothérapies provoquent une immunosuppression potentielle et exercent un impact négatif sur l'immunosurveillance du cancer. Cependant, de nombreux travaux ont montré l'importance de l'immunité dans l'efficacité des chimiothérapies. Les agents chimio thérapeutiques peuvent restaurer ou augmenter l'expression des antigènes tumoraux, augmentant ainsi la susceptibilité des cellules tumorales à la lyse par les effecteurs immuns. A côté de ces effets, les chimiothérapies peuvent également potentialiser leur action anti tumorale en agissant sur les cellules tolérogènes. J-Y et al. ont ainsi montré chez des patients atteints de CBNPC que le taux de lymphocytes T régulateurs sanguins diminuait significativement après 4 cures de chimiothérapie par docetaxel. De plus, in vitro, ces lymphocytes T régulateurs sécrétaient plus d'IFN γ , à activité anti-tumorale (86).

Dans notre travail, de par la très faible puissance statistique, il n'y avait pas de différence significative entre les traitements antérieurs et l'expression de PDL1. Les patients naïfs de chimiothérapie ont montré de meilleurs taux de réponses que les patients non naïfs de chimiothérapie dans les essais cliniques (KEYNOTE-001, CA 209-012). L'étude du microenvironnement tumoral soumis à la chirurgie ou à la chimiothérapie permet d'émettre l'hypothèse que l'expression de PDL1 doit se modifier au cours des différents traitements à visée anti tumorale. Connaître ces variations d'expression permettrait de mieux définir la place de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire.

Dans notre population, il y avait 19 cas (86,36%) dont l'histologie correspondait à un adénocarcinome broncho-pulmonaire, 2 cas (9,09%) dont l'histologie correspondait à un carcinome épidermoïde, et 1 cas (4,55%) dont l'histologie correspondait à un carcinome non neuroendocrine. C'étaient des tumeurs majoritairement peu différenciées dans 57,14% des cas, moyennement différenciées dans 23,81% des cas et bien différenciées dans 19,05%. Le type histologique et la différenciation n'étaient pas statistiquement associés à l'expression de PDL1.

Plusieurs études ont montré que l'expression de PDL1 était retrouvée dans les deux types anatomopathologiques les plus fréquents : l'adénocarcinome pulmonaire et le carcinome épidermoïde pulmonaire (63,73,74). Tandis que D'Incecco et al. ont retrouvé que la proportion d'adénocarcinomes broncho-pulmonaires était plus importante chez les patients exprimant PDL1 par rapport aux carcinomes épidermoïdes (88,1% versus 11,9% respectivement, $p=0,005$, $n=125$). Aucune autre étude ne retrouvait cette association (60,79,87). La méta-

analyse de Pan et al. regroupant six études ne retrouvait pas non plus d'association entre l'expression de PDL1 et le type histologique (adénocarcinome versus carcinome épidermoïde, OR=0,86 ; IC 95%=0,52-1,45 ; p=0,58). Sans qu'il ne soit démontré à ce jour d'association non controversée entre l'histologie et l'expression de PDL1, l'étude de phase I de Topalian et al montrait que 33% des patients avec une histologie épidermoïde avaient une réponse objective contre 12% de ceux qui avaient une histologie non épidermoïde (8).

Toutes histologies confondues, la différenciation cellulaire semble quant à elle, liée à l'expression de PDL1. Dans leur méta-analyse, Pan et al. ont retrouvé que l'expression positive de PDL1 était significativement associée à une tumeur peu différenciée (bien/moyennement différenciée versus peu différenciée, OR=0,53 ; IC 95%=0,39-0,72 ; p<0,0001). Cette association entre l'expression de PDL1 et la différenciation tumorale se retrouvait également dans les travaux portant exclusivement sur les adénocarcinomes pulmonaires (73,75). Un adénocarcinome pulmonaire peu différencié est habituellement plus agressif et de moins bon pronostic qu'un adénocarcinome bien différencié. L'expression de PDL1 participant à l'immunoévasion tumorale, cela suggère qu'une forte expression de PDL1 est un des mécanismes expliquant la progression tumorale.

Dans notre population, il n'existait aucune association entre l'expression de PDL1 et les données de la classification TNM. Il existait 7 cas (70%) d'atteinte ganglionnaire dans le groupe d'expression de PDL1 positive et 6 cas (50%) dans le groupe d'expression de PDL1 négative mais l'association n'était pas significative (p=0,341). La fréquence des métastases pulmonaires était comparable dans les groupes d'expression PDL1 négative ou positive (66,67% versus 60% respectivement). Etant un critère de non inclusion d'un patient dans le protocole GO28754, comme attendu, il n'a été retrouvé aucune localisation métastatique au niveau cérébral. Les métastases à distance retrouvées par ordre décroissant étaient osseuses (27,27%), surrenaliennes (18,18%), hépatiques (13,64%) et cutanées (4,55%). Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'expression de PDL1. En dehors des métastases cérébrales exclues et de la fréquence des métastases surrenaliennes un peu haute (13,64% contre environ 6% classiquement), les taux des atteintes ganglionnaires et métastatiques correspondaient à ceux rencontrés dans la littérature (63). L'association entre l'expression de PDL1 et le statut ganglionnaire et métastatique est controversée. Chen et al. ont retrouvé que 35,5% des patients avec une atteinte ganglionnaire exprimaient PDL1 contre 58,3% des patients non métastatiques au niveau ganglionnaire (p<0,009) (79). Dans la méta-analyse de Pan et al., il a été retrouvé une forte hétérogénéité concernant le statut ganglionnaire et le stade TNM (p=0,001 ; I²=78% et p=0,003 ; I²=70%, respectivement). Au total, ils n'ont pas

retrouvé d'association significative entre le statut ganglionnaire, le stade TNM et l'expression de PDL1 (statut ganglionnaire, OR=0,79 ; IC 95% = 0,36-1,77, p=0,57, stade TNM, OR=0,86 ; IC 95%=0,51-1,45, p=0,56). Concernant les sites métastatiques, sur une série de CBNPC avancés, Zhang et al ont montré que l'expression de PDL1 était significativement associée à la présence de métastases des organes abdominaux, tels que le foie et les surrénales (p=0,004)(82).

2.3.4. Profil biomoléculaire

Dans notre population, la mutation la plus fréquente correspondait à la mutation KRAS, retrouvée chez 5 patients avec un adénocarcinome pulmonaire (26,32%). 2 cas (10,53%) de mutation de l'EGFR était dans le groupe où l'expression de PDL1 était négative et aucun cas de réarrangement de ALK, de fusion de ROS1, de mutation HER2, de mutation PI3KACA et de mutation de BRAF n'a été retrouvé. Ces prévalences correspondent à celles dans la population générale des adénocarcinomes bronchiques (13,15). De par le faible effectif étudié, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes d'expression de PDL1.

Les données concernant l'expression de PDL1 et le statut EGFR divergent. Il a été rapporté plusieurs fois que l'expression de PDL1 n'était pas associée aux mutations EGFR, KRAS, BRAF et aux translocations ALK (73,75). A l'inverse, d'autres études ont montré une forte corrélation positive entre la surexpression de PDL1 et le statut EGFR muté dans le CBNPC (63,80). Ainsi, sur leur série de 125 CBNPC, D'Incecco et al ont retrouvé qu'une expression positive de PDL1 était associée à un statut EGFR muté par rapport à un statut EGFR sauvage (58,8% versus 41,2%, respectivement ; p=0,001) (63). Sur une étude rétrospective de 99 CBNPC, les patients avec une expression positive de PDL1 traités par ITK de l'EGFR (géfitinib ou erlotinib) en première ligne chez les patients mutés ou en deuxième ligne et plus chez les patients non muté, ont de façon significative un meilleur taux de réponse (61,2% versus 34,8%, p=0,01), une meilleure survie sans progression (11,7 mois versus 5,7 mois, p<0,0001) et une meilleure survie globale (21,9 mois versus 12,5 mois, p=0,09) que les patients avec une expression négative de PDL1 (63). L'expression de PDL1 prédirait l'activité des ITK de l'EGFR chez des patients atteints d'un adénocarcinome broncho-pulmonaire EGFR muté et serait un biomarqueur favorable pour la réponse aux ITK de l'EGFR chez des patients atteints d'un adénocarcinome EGFR muté (88).

Azuma et al. ont également retrouvé que l'expression de PDL1 était associée au statut EGFR muté dans les CBNPC sur une population japonaise (OR=25,4 ; IC95%=2,9-77,0 ; p=0,027) (80). Ils ont aussi montré que l'inhibition de la voie de l'EGFR par un ITK, l'erlotinib,

entraînait une diminution de l'expression de PDL1 à la surface des cellules de CBNPC présentant une mutation de l'EGFR mais pas sur celles présentant un EGFR sauvage. Les cellules exprimant la mutation inhibitrice T790M de l'EGFR continuait d'exprimer des forts taux de PDL1, même après traitement par erlotinib (80). L'expression de PDL1 dépendrait donc de la voie de signalisation de l'EGFR. La combinaison d'un anti-PDL1 ou anti-PD1 avec un ITK de l'EGFR pourrait donc être une stratégie thérapeutique prometteuse pour allonger la durée de réponse au traitement et retarder le développement de résistance.

Des associations controversées entre une expression positive de PDL1, les mutations KRAS, l'expression de MET, l'expression de ERBB2 et les réarrangements de ALK ont été décrites dans les adénocarcinomes pulmonaires (75). La présence de ces mutations doit contribuer à l'immunogénicité anti tumorale et à l'immunoévasion. En effet, ces altérations moléculaires jouent un rôle important dans la progression et l'agressivité des adénocarcinomes pulmonaires. L'amplification de MET est un des mécanismes majeurs d'acquisition de résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients atteints d'un adénocarcinome avec EGFR muté (6). La mutation KRAS est un facteur prédictif de mauvaise réponse aux ITK de l'EGFR (6). Ainsi, il est concevable que MET et KRAS soient impliqués dans l'immunoévasion tumorale en régulant la voie PD1/PDL1 chez les patients atteints d'adénocarcinome EGFR muté progressant sous inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.

Koh et al. ont montré qu'il existait une tendance d'expression positive de PDL1 chez les patients avec un réarrangement ALK ($p=0,054$). Ainsi, la translocation ALK contribuerait également à l'expression de PDL1 mais d'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle du réarrangement ALK dans l'immunoévasion tumorale.

L'implication pronostic de PDL1 dans le CBNPC est controversée (60,74,79). Les cellules tumorales exprimant PDL1 ont montré qu'elles induisaient l'apoptose des cellules T spécifiques d'antigène (89). L'inhibition de PD1 et de PDL1 prolonge la survie chez des patients présentant un CBNPC avancé, surtout quand l'expression de PDL1 est présente (8,9). L'expression de PDL1 pourrait alors être un facteur pronostic. Une étude rétrospective montre que l'expression de PDL1 est associée à un pronostic défavorable dans plusieurs cancers dont le CBNPC (60). Les premières recherches de Velcheti et al. ont montré que les patients avec une surexpression de la protéine PDL1 et de son ARN messager avaient une survie globale plus longue et que cela n'était pas corrélé à l'âge, au stade tumoral ou au type histologique (74). Ces discordances sont à attribuer aux différentes méthodes de détection de PDL1, aux définitions variables de l'expression de PDL1, aux faibles effectifs étudiés et aux populations hétérogènes de CBNPC (sous types, stade TNM et modalités de traitement). Koh et al. ont

réalisé une étude qui montrait que l'expression de PDL1 est associée à un mauvais pronostic et à une survie sans progression plus courte chez des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale pour un CBNPC de type adénocarcinome, chez des patients homogènes en terme d'âge, de sexe, d'histologie et de traitement (75).

Non abordé ici, il semblerait que le microenvironnement tumoral ait également un rôle pronostic et/ou prédictif. De nombreuses études s'intéressent au TILS et à l'expression de PDL1 à ce niveau-là. L'activation de la voie PD1 PDL1 permet aux cellules cancéreuses de contourner la réponse immunitaire de l'hôte, en entraînant l'apoptose des lymphocytes T, en inhibant leur prolifération et en inhibant leur sécrétion de cytokine. Peu de TILS sont retrouvés dans les régions PDL1 positives comparées aux régions PDL1 négatives. L'augmentation des TILS allongerait les survies sans progression et serait un facteur pronostic favorable dans le CBNPC et dans d'autres tumeurs solides. Dans ce sens, les TILS ont montré qu'ils étaient un facteur prédictif de réponse favorable à la chimiothérapie dans le CBNPC (90) et qu'une densité importante de lymphocytes CD4+ et CD8+ dans l'environnement péri tumoral était un facteur pronostic positif après résection de CBNPC (91).

2.3.5. Caractéristiques radiologiques

L'effectif étant faible, il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'expression de PDL1 et l'évaluation qualitative radiologique. Cependant, il existait une tendance d'association entre l'existence d'un bronchogramme aérien et de calcifications au niveau de la lésion primaire et l'expression positive de PDL1 ($p=0,0867$, pour les deux).

L'étude des caractéristiques radiologiques est importante car elle affecte les stratégies thérapeutiques en évaluant les réponses aux différents traitements utilisés en oncologie thoracique. Récemment, Karlo et al. ont retrouvé des associations significatives entre les mutations et les caractéristiques phénotypiques dans le cancer rénal à cellules claires au scanner abdominal avec prise de contraste (92).

Pour des raisons financières, de facilité, et pour être moins invasif, il est actuellement développé la possibilité d'identification des altérations moléculaires des tumeurs sur l'ADN circulant. Dans la même idée, le groupe de travail NCI (National Cancer Institute) étudie la possibilité de remplacer les biopsies répétées, fréquentes en oncologie thoracique, notamment dans les cas de progression sous inhibiteur de tyrosine kinase, par l'évaluation des caractéristiques d'imagerie des tumeurs thoraciques au scanner thoracique (92). Quelques

travaux ont montré des associations entre les altérations moléculaires du cancer du poumon et les caractéristiques au scanner thoracique.

Les travaux sur l'EGFR ont montré une association significative entre les CBNPC EGFR muté et le bronchogramme aérien aux CBNPC EGFR sauvage (93). Une étude portant sur des adénocarcinomes pulmonaires a retrouvé cette même association (94). Les CBNPC muté EGFR ont été associés à une rétraction pleurale (93). La rétraction pleurale, est un signe fréquent de l'invasion de la plèvre viscérale et est un des plus importants facteurs pronostics chez les patients atteints d'un CBNPC après résection chirurgicale (95). La présence de la mutation EGFR dans les CBNP et notamment dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires a été associée à une plus petite taille que lorsque l'EGFR est sauvage (93,94). La fibrose pulmonaire est considérée comme une conséquence du tabagisme. L'absence de fibrose pulmonaire associée à la mutation EGFR (93), est à mettre en relation avec la prévalence plus importante de la mutation EGFR chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs.

Plusieurs travaux ont montré que la présence d'un réarrangement EML4-ALK était associé à un épanchement pleural (93,96). Aucune étude n'a trouvé d'association significative entre le réarrangement ALK et les marges de la lésion, un bronchogramme aérien et une rétraction pleurale (93). La faible prévalence d'ALK dans les CBNPC peut expliquer le manque d'association retrouvée avec les caractéristiques radiologiques.

Une étude a retrouvé que la mutation KRAS était significativement associée à des lésions de forme ronde, avec une atteinte de différents lobes (93). La présence de nodules multiples dans le CBNPC suggère une diffusion métastatique hématogène (97) ce qui correspond à l'attitude agressive des CBNPC KRAS muté.

Très peu d'études comparent les caractéristiques radiologiques des tumeurs avec les altérations moléculaires existantes. Elles manquent de puissance par leur faible effectif. L'étude de Rizzo et al. servait de mise en place. Les résultats ont besoin d'être confirmés par des études plus larges et prospectives. De plus, les protocoles d'acquisition des images par TDM ne sont pas homogènes dans tous les centres.

Ces études sont aussi gênées par le fait que pour une altération moléculaire, de nombreuses mutations existent et leurs implications dans le phénotype et le pronostic des CBNPC ne sont pas, pour la plupart, élucidées.

A notre connaissance, aucune étude n'a étudié l'association entre les caractéristiques radiologiques et l'expression de PDL1. Il existait une tendance d'association entre l'existence

d'un bronchogramme aérien et de calcifications au niveau de la lésion primaire et l'expression positive de PDL1.

La présence de calcifications au sein d'une tumeur médiastinale n'est pas toujours synonyme de bénignité ou de lésion séquellaire. Un nodule entièrement calcifié est un nodule bénin (seule exception : la métastase d'un ostéosarcome ou d'un chondrosarcome). Des calcifications excentrées, dispersées, sont hautement suggestives de malignité (98). Aucune étude n'a montré d'association entre les calcifications et certaines altérations moléculaires à notre connaissance.

Il n'a pas été réalisé d'analyse de l'évolution radiologique des lésions. Les principaux essais cliniques en cancérologie utilisent les critères RECIST comme standard de l'évaluation des lésions cibles (99). Ces critères ne sont pas toujours adaptés à l'évaluation de l'immunothérapie et de nouveaux critères radiologiques de réponse tumorale nommés irRC (immune-related response criteria) ont été définis (100).

Conclusion et perspectives

Notre travail n'a pas retrouvé de phénotype clinico-patho-radiologique associé à l'expression de PDL1 chez les patients atteints de CBNPC. Cependant, l'existence d'un bronchogramme aérien et de calcifications à l'imagerie thoracique tendent à être corrélés à l'expression positive de PDL1.

L'immunothérapie est prometteuse dans la prise en charge du cancer du poumon mais chère. Dans une question de maîtrise des coûts, l'interrogation actuelle est de réserver ces traitements aux seuls patients qui peuvent réellement en bénéficier. Il est alors recherché des biomarqueurs prédictifs de réponse aux anticorps anti-PDL1 et anti-PD1. Les premières études cliniques laissent suggérer que l'expression de PDL1 pourrait être un facteur prédictif de la réponse thérapeutique. Mais les données de la littérature concernant le phénotype clinico-pathologique et l'expression de PDL1 sont rares, rétrospectives, de faible puissance et hétérogènes. Le phénotype radiologique est inconnu.

Des études cliniques prospectives sont nécessaires pour préciser ces caractéristiques et la signification pronostic de l'expression de PDL1 dans le CBNPC.

Actuellement, les données ne permettent pas de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une immunothérapie selon l'expression de PDL1 et/ou des caractéristiques clinico-pathologique. Cependant, l'expression de PDL1 ne semble pas être un biomarqueur suffisant. L'oncogénèse et l'immunoévasion sont des mécanismes complexes. Leur meilleure connaissance permet le développement d'autres biomarqueurs, actuellement à l'étude, tel que l'Immunoscore® qui évalue le « paysage immunitaire » de la tumeur ou la défaillance de mismatch repair (MMR) qui est à l'origine de la non-réparation de l'ADN lésé initiant le processus tumoral.

Références bibliographiques

1. Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F. Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE [Internet]. 13 mars 2013 [cité 29 juill 2015];8(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603584/>
2. Scagliotti GV, Parikh P, Pawel J von, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
3. Mok TSK, Hsia T-C, Tsai C-M, Tsang K, Chang G-C, Chang JW-C, et al. Efficacy of bevacizumab with cisplatin and gemcitabine in Asian patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer who have not received prior chemotherapy: a substudy of the Avastin in Lung trial. Asia Pac J Clin Oncol. juin 2011;7 Suppl 2:4-12.
4. Eberlé F. [Characterization of principal predictive biomarkers of targeted therapies in thoracic cancer]. Ann Pharm Fr. nov 2013;71(6):369-75.
5. Gibault L, Cazes A, Narjoz C, Blons H. [Molecular profiling of non-small cell lung cancer]. Rev Pneumol Clin. avr 2014;70(1-2):47-62.
6. Cadranet J, Ruppert A-M, Beau-Faller M, Wislez M. Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol. déc 2013;88(3):477-93.
7. Routier É, Robert C, Mateus C. [Immunotherapies and melanoma]. Bull Cancer (Paris). déc 2014;101 Suppl 2:S13-24.
8. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
9. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. N Engl J Med. 28 juin 2012;366(26):2455-65.
10. Garon EB, Balmanoukian A, Hamid O, Hui R, Gandhi L, Leighl N, et al. Abstract A20: MK-3475 monotherapy for previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary safety and clinical activity. Clin Cancer Res. 15 janv 2014;20(2 Supplement):A20-A20.
11. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 21 mai

2015;372(21):2018-28.

12. Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1–selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. [cité 9 sept 2015]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/150612-156>
13. Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranet J. [A simple view on lung cancer biology: The EGFR pathway]. *Rev Mal Respir*. avr 2011;28(4):565-77.
14. Moro-Sibilot D, McLeer Florin A, Toffart A-C, Lantuejoul S. Translocation EML4-ALK : Techniques de détection, variantes, implications thérapeutiques. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2012;4(6):599-603.
15. Karachaliou N, Mayo C, Costa C, Magrí I, Gimenez-Capitan A, Molina-Vila MA, et al. KRAS mutations in lung cancer. *Clin Lung Cancer*. mai 2013;14(3):205-14.
16. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2013;31(8):1097-104.
17. Mazières J, Milia J. Les mutations de HER2 dans les cancers bronchiques : caractéristiques et perspectives thérapeutiques. *Rev Mal Respir Actual*. oct 2012;4(6):657-61.
18. Mazières J. Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2014;6(4):305-10.
19. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria J-C. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2012;18(9):2443-51.
20. Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al. Clinical Definition of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 oct 2010;28(2):357-60.
21. Cameron L, Solomon B. Treatment of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Progress and Future Directions. *Drugs*. juill 2015;75(10):1059-70.
22. Scagliotti GV, Bironzo P, Vansteenkiste JF. Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immuno-oncology. *Cancer Treat Rev*. juin 2015;41(6):465-75.

23. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. janv 2004;4(1):11-22.
24. Elaine M Marieb. *Anatomie et physiologie humaine*. Pearson Education; 2005.
25. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. sept 2012;23 Suppl 8:viii6-9.
26. Guilleminault L, Carmier D, Heuzé-Vourc'h N, Diot P, Pichon E. [Immunotherapy in non-small cell lung cancer: inhibition of PD1/PDL1 pathway]. *Rev Pneumol Clin*. févr 2015;71(1):44-56.
27. Zielinski C, Knapp S, Mascaux C, Hirsch F. Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mai 2013;24(5):1170-9.
28. Bruyand M, Thiébaud R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Sasco A, Mercié P, et al. Facteurs immunovirologiques et thérapeutiques associés au risqué de cancer classant et non classant sida chez les patients infectés par le VIH. *Rev Médecine Interne*. juin 2008;29, Supplement 1:S59-60.
29. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2004;4(6):905-13.
30. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
31. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*. mars 2005;7(3):211-7.
32. Finke J, Ferrone S, Frey A, Mufson A, Ochoa A. Where have all the T cells gone? Mechanisms of immune evasion by tumors. *Immunol Today*. avr 1999;20(4):158-60.
33. Reiman JM, Kmiecik M, Manjili MH, Knutson KL. Tumor immunoediting and immunosculpting pathways to cancer progression. *Semin Cancer Biol*. août 2007;17(4):275-87.
34. Spotto MT, Rowley DA, Schreiber H. Bystander elimination of antigen loss variants in established tumors. *Nat Med*. mars 2004;10(3):294-8.

35. Midis GP, Shen Y, Owen-Schaub LB. Elevated soluble Fas (sFas) levels in nonhematopoietic human malignancy. *Cancer Res.* 1 sept 1996;56(17):3870-4.
36. Bagnoli M, Canevari S, Mezzanzanica D. Cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) signalling: a key regulator of receptor-mediated apoptosis in physiologic context and in cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* févr 2010;42(2):210-3.
37. Medema JP, de Jong J, Peltenburg LT, Verdegaal EM, Gorter A, Bres SA, et al. Blockade of the granzyme B/perforin pathway through overexpression of the serine protease inhibitor PI-9/SPI-6 constitutes a mechanism for immune escape by tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 sept 2001;98(20):11515-20.
38. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett.* 15 juill 2015;
39. Yang C, Zhou Y, Zhang L, Jin C, Li M, Ye L. Expression and function analysis of indoleamine 2 and 3-dioxygenase in bladder urothelial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):1768-75.
40. García-Cuesta EM, López-Cobo S, Álvarez-Maestro M, Estes G, Romera-Cárdenas G, Rey M, et al. NKG2D is a Key Receptor for Recognition of Bladder Cancer Cells by IL-2-Activated NK Cells and BCG Promotes NK Cell Activation. *Front Immunol.* 2015;6:284.
41. Liu F-T, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer.* janv 2005;5(1):29-41.
42. Ryan AE, Shanahan F, O'Connell J, Houston AM. Addressing the « Fas counterattack » controversy: blocking fas ligand expression suppresses tumor immune evasion of colon cancer in vivo. *Cancer Res.* 1 nov 2005;65(21):9817-23.
43. Giovarelli M, Musiani P, Garotta G, Ebner R, Di Carlo E, Kim Y, et al. A « stealth effect »: adenocarcinoma cells engineered to express TRAIL elude tumor-specific and allogeneic T cell reactions. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 nov 1999;163(9):4886-93.
44. Sasaki Y, Nakatani Y, Hara S. Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)-derived prostaglandin E2 in colon carcinogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 3 juill 2015;
45. Wang J, Sun L, Myeroff L, Wang X, Gentry LE, Yang J, et al. Demonstration that mutation of the type II transforming growth factor beta receptor inactivates its tumor suppressor activity in replication error-positive colon carcinoma cells. *J Biol Chem.* 15 sept 1995;270(37):22044-9.

46. Krstić J, Trivanović D, Mojsilović S, Santibanez JF. Transforming Growth Factor-Beta and Oxidative Stress Interplay: Implications in Tumorigenesis and Cancer Progression. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:654594.
47. Hoffmann TK, Müller-Berghaus J, Ferris RL, Johnson JT, Storkus WJ, Whiteside TL. Alterations in the frequency of dendritic cell subsets in the peripheral circulation of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* juin 2002;8(6):1787-93.
48. Wang Y, Ma Y, Fang Y, Wu S, Liu L, Fu D, et al. Regulatory T cell: a protection for tumour cells. *J Cell Mol Med.* mars 2012;16(3):425-36.
49. Kudo-Saito C. Cancer-associated mesenchymal stem cells aggravate tumor progression. *Front Cell Dev Biol [Internet].* 1 avr 2015 [cité 1 août 2015];3. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381695/>
50. Quatromoni JG, Eruslanov E. Tumor-associated macrophages: function, phenotype, and link to prognosis in human lung cancer. *Am J Transl Res.* 10 oct 2012;4(4):376-89.
51. Zhang J, Liu J. Tumor stroma as targets for cancer therapy. *Pharmacol Ther.* févr 2013;137(2):200-15.
52. Borch TH, Donia M, Andersen MH, Svane IM. Reorienting the immune system in the treatment of cancer by using anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Drug Discov Today.* 17 juill 2015;
53. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med.* 17 avr 2006;203(4):883-95.
54. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* nov 1992;11(11):3887-95.
55. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* janv 2015;21(1):24-33.
56. Chinai JM, Janakiram M, Chen F, Chen W, Kaplan M, Zang X. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci.* 7 juill 2015;
57. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 21 déc 2009;206(13):3015-29.

58. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 24 juill 2015;15(8):486-99.
59. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 4 mars 2015;
60. Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Chen C, Zhang X-G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol.* 6 avr 2010;28(3):682-8.
61. Nicholas KJ, Zern EK, Barnett L, Smith RM, Lorey SL, Copeland CA, et al. B Cell Responses to HIV Antigen Are a Potent Correlate of Viremia in HIV-1 Infection and Improve with PD-1 Blockade. *PLoS ONE [Internet].* 16 déc 2013 [cité 29 juill 2015];8(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865293/>
62. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* juin 2008;8(6):467-77.
63. Incecco A D', Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer.* 6 janv 2015;112(1):95-102.
64. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mars 2013;19(5):1021-34.
65. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2010;28(19):3167-75.
66. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juin 2015;33(18):2004-12.
67. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
68. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. *J Clin Oncol [Internet].* [cité 9 sept 2015]; Disponible sur:

<http://meetinglibrary.asco.org/content/125751-144>

69. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in first-line NSCLC: Interim phase I results. *J Clin Oncol* [Internet]. [cité 9 sept 2015]; Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/125736-144>
70. Khleif S, Lutzky J, Segal N, Antonia S, Blake-Haskins A, Stewart R, et al. 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. *Eur J Cancer*. 1 sept 2013;49(Suppl. 2):S161.
71. Segal NH, Hamid O, Hwu W, Massard C, Butler M, Antonia S, et al. 1058pda Phase I Multi-Arm Dose-Expansion Study of the Anti-Programmed Cell Death-Ligand-1 (pd-L1) Antibody Medi4736: Preliminary Data. *Ann Oncol*. 9 janv 2014;25(suppl 4):iv365-iv365.
72. Guibert N, Delaunay M, Mazières J. Targeting the immune system to treat lung cancer: rationale and clinical experience. *Ther Adv Respir Dis*. juin 2015;9(3):105-20.
73. Yang C-Y, Lin M-W, Chang Y-L, Wu C-T, Yang P-C. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. *Eur J Cancer*. mai 2014;50(7):1361-9.
74. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. janv 2014;94(1):107-16.
75. Koh J, Go H, Keam B, Kim M-Y, Nam SJ, Kim TM, et al. Clinicopathologic analysis of programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand 1 and 2 expressions in pulmonary adenocarcinoma: comparison with histology and driver oncogenic alteration status. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 17 juill 2015;
76. Pan Z-K, Ye F, Wu X, An H-X, Wu J-X. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. mars 2015;7(3):462-70.
77. Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, et al. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac Cancer*. juill 2015;6(4):534-8.
78. Kim M-Y, Koh J, Kim S, Go H, Jeon YK, Chung DH. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drivers. *Lung Cancer Amst Neth*. avr 2015;88(1):24-33.

79. Chen Y, Wang L, Zhu H, Li X, Zhu Y, Yin Y, et al. Relationship between programmed death-ligand 1 and clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer patients. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsüeh Ko Hsüeh Tsa Chih Chin Acad Med Sci.* sept 2013;28(3):147-51.
80. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 10 janv 2014;25(10):1935-40.
81. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* avr 2015;41(4):450-6.
82. Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, et al. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac Cancer.* juill 2015;6(4):534-8.
83. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 27 nov 2014;515(7528):563-7.
84. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *PLoS ONE [Internet].* 16 mars 2015 [cité 7 sept 2015];10(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361537/>
85. Baumgartner JM, McCarter MD. Suppressing the suppressor: Role of immunosuppressive regulatory T cells in cancer surgery. *Surgery.* avr 2009;145(4):345-50.
86. Li J-Y, Duan X-F, Wang L-P, Xu Y-J, Huang L, Zhang T-F, et al. Selective Depletion of Regulatory T Cell Subsets by Docetaxel Treatment in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer. *J Immunol Res [Internet].* 2014 [cité 5 sept 2015];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020463/>
87. Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, Mohr M, Bröckling S, Mikesch JH, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. *PLoS ONE [Internet].* 27 août 2015 [cité 5 sept 2015];10(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552388/>
88. Lin C, Chen X, Li M, Liu J, Qi X, Yang W, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Predicts Tyrosine Kinase Inhibitor Response and Better Prognosis in a Cohort of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 1 sept 2015;16(5):e25-35.

89. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* août 2002;8(8):793-800.
90. Liu H, Zhang T, Ye J, Li H, Huang J, Li X, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to chemotherapy in patients with advance non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 29 mars 2012;61(10):1849-56.
91. Shibli KI Al-, Donnem T, Saad S Al-, Persson M, Bremnes RM, Busund L-T. Prognostic Effect of Epithelial and Stromal Lymphocyte Infiltration in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 août 2008;14(16):5220-7.
92. Colen R, Foster I, Gatenby R, Giger ME, Gillies R, Gutman D, et al. NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging Phenotypes with Genomics Signatures. *Transl Oncol.* 24 oct 2014;7(5):556-69.
93. Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, De Maria F, Raimondi S, Barberis M, et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol.* 9 mai 2015;
94. Hsu J-S, Huang M-S, Chen C-Y, Liu G-C, Liu T-C, Chong I-W, et al. Correlation between EGFR mutation status and computed tomography features in patients with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Imaging.* nov 2014;29(6):357-63.
95. Chang Y-L, Lin M-W, Shih J-Y, Wu C-T, Lee Y-C. The significance of visceral pleural surface invasion in 321 cases of non-small cell lung cancers with pleural retraction. *Ann Surg Oncol.* sept 2012;19(9):3057-64.
96. Yamamoto S, Korn RL, Oklu R, Migdal C, Gotway MB, Weiss GJ, et al. ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization. *Radiology.* août 2014;272(2):568-76.
97. Ruppert AM, Lerolle U, Carette MF, Lavole A, Khalil A, Bazelly B, et al. Coexisting pulmonary nodules in operable lung cancer: prevalence and probability of malignancy. *Lung Cancer Amst Neth.* nov 2011;74(2):233-8.
98. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol.* févr 2007;17(2):449-66.
99. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2000;92(3):205-16.

100. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 juill 2013;19(14):3936-43.

Table des annexes

Annexe 1. Fiche de Recueil de données PDL1.....	82
Annexe 2. Classification TNM Cancers Broncho-Pulmonaires 7ème édition	85

Différenciation tumorale : Peu
Moyennement
Bien

Informations imagerie médicale :

Date du TDM cérébral/thoracique/abdominopelvien ou du TEP-TDM

Lobe de la tumeur primitive : LSD
LM
LID
LSG
LIG
Mixte

Taille TNM

Forme de la lésion primitive : Complexe
Ronde
Ovale

Marges de la lésion primitive : Lisses
Lobulées
Spiculées/irrégulières

Aspect d'opacité en verre dépoli : oui / non

Densité : Semi-solide

Solide

Cavitation : oui / non

Bronchogramme aérien : oui / non

Épaississement de la plèvre adjacente : oui / non Nécrose tumorale : oui / non

Rétraction pleurale : oui / non

Contact pleural : oui / non

Localisation : Centrale

Périphérique

Calcifications : oui / non

Emphysème : oui / non

Fibrose : oui / non

Epanchement pleural : oui / non

Statut ganglionnaire TNM

Métastases pulmonaires : oui /non

Métastases : Cérébrales

Hépatiques

Surréaliennes

Cutanées

Osseuses

Stade TNM

Annexe 2. Classification TNM Cancers Broncho-Pulmonaires 7ème édition

T – Tumeur primitive

TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est à dire pas la bronche souche)

T1a : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

T1b : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
- invasion de la plèvre viscérale
- présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon

T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

T2b: Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins

T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 : Tumeur de toutes tailles envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastases dans les ganglions lymphatiques intra pulmonaires, péri bronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires

N3 : métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

M – Métastase à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : métastases à distance

Classification par stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M

Table des figures

Figure 1 Répartition en pourcentages des anomalies moléculaires dans le cancer du poumon en France, à gauche chez les fumeurs, à droite chez les non-fumeurs (18)	24
Figure 2 Les cellules de l'immunité réponse innée et adaptative (23)	25
Figure 3 Molécules de costimulation activatrice et inhibitrice lors de l'interaction des lymphocytes T avec les cellules présentatrices d'antigènes (26)	28
Figure 4 Reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire inné et adaptatif (27).....	29
Figure 5 Les caractéristiques du cancer (30).....	30
Figure 6 Effet de l'activation de la voie PD1/PDL1 (53)	37
Figure 7 Mode d'action des anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 (55)	39
Figure 8 Expression de PDL1 et taux de réponse aux immunothérapies.....	45
Figure 9 Proportion d'expression positive et négative de PDL1	53

Table des tableaux

Tableau 1 Association entre l'expression de PDL1 et les caractéristiques cliniques	54
Tableau 2 Association entre l'expression de PDL1 et les caractéristiques histologiques et biomoléculaires	55
Tableau 3 Association entre l'expression de PDL1 et les caractéristiques radiologiques	57

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Caractéristiques clinico-patho-radiologiques des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules exprimant PDL1 : étude des cas du CHU Dupuytren

Résumé :

Programmed cell death 1 (PD1) et un de ses ligands, PDL1, sont des protéines clés dans le contrôle de la réponse immunitaire antitumorale. Des données suggèrent que PDL1 est un biomarqueur émergent pour l'immunothérapie par anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Objectif : Etudier l'association entre les caractéristiques clinico-patho-radiologiques et l'expression de PDL1 chez les patients atteints de CBNPC.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective comparative monocentrique dans le service d'oncologie thoracique du CHU Dupuytren à Limoges, en recueillant les données cliniques, pathologiques et radiologiques des patients atteints de CBNPC dont l'expression de PDL1 était connue

Résultats : 22 patients étaient atteints d'un CBNPC dont l'expression de PDL1 était connue. 10 patients présentaient une expression positive de PDL1. L'effectif était faible. Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre les caractéristiques clinico-pathologiques et l'expression de PDL1. Il semblait exister une tendance d'association entre l'expression positive de PDL1 et la présence d'un bronchogramme aérien et de calcifications à l'évaluation qualitative de l'imagerie thoracique, sans que cela ne soit statistiquement significatif (0,0867).

Conclusion : Il n'a pas été montré de caractéristique clinico-patho-radiologique associée à l'expression positive de PDL1 chez les patients atteints d'un CBNPC. D'autres travaux standardisés sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour avoir une meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, des facteurs de risques et des caractéristiques tumorales des patients atteints d'un CBNPC exprimant PDL1.

Mots-clés : Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), programmed cell death ligand (PDL1), Limoges.

Abstract :

Programmed cell death 1 (PD1) and one of its ligands, PDL1, are key immune checkpoint proteins. Data suggest that PDL1 is an emerging biomarker for immunotherapy by anti-PD1 antibodies and anti-PDL1 in lung cancer non-small cell (NSCLC).

Objective: To study the association between clinical, pathological and radiological features and the positive expression of PDL1 in patients with NSCLC.

Methods: We conducted a single-center retrospective study comparative collecting clinical, pathological and radiological data of patients with NSCLC whose expression of PDL1 was known.

Results: 22 patients had NSCLC expressing PDL1 which was known. 10 patients had positive expression of PDL1. The number was low. It was not revealed significant associations between clinicopathological characteristics and the positive expression of PDL1. It seemed to be a trend of association between positive expression of PDL1 and the presence of an air bronchogram and calcifications in the qualitative evaluation of thoracic imaging, without this being statistically significant (0.0867).

Conclusion: It has not been shown in clinical, pathological and radiological characteristics associated with positive expression of PDL1 in patients with NSCLC. Other standardized work on larger numbers are needed.

Keywords : Non-small cell lung cancer (NSCLC), Programmed cell Death Ligand (PDL1), Limoges.