



Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre :

THESE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE CHECKPOINT
IMMUNITAIRES : IMPACT DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Présenté par Sébastien LOPES
Né le 8 juin 1996 à Montmorency (95)

Soutenu le 23 janvier 2024 devant le jury constitué de :

Madame le professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER, Président du jury
Madame le docteur Anne DORY, Directeur de thèse
Madame le professeur Céline MASCAUX, Membre du jury
Monsieur le professeur Nicolas COLLONGUES, Membre du jury
Monsieur le professeur Bruno MICHEL, Membre du jury
Madame le docteur Bénédicte GOURIEUX, Membre du jury
Madame le docteur Lucile PABST, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Phillippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Said ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Phillippe GEDRIGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHONNI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SEQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu FOHRER	Pharmacie d'officine
Phillippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Phillippe NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBARDA	Biophysique
Aurélie BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia LORDEL	Chimie analytique
Clarisse MAECHLING	Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHADJI	Chimie
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Eléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludvine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélie URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIDU	Chimlogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA	Biochimie
--------------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury

Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Sequier

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury et de juger mon travail. Merci pour vos enseignements, vos conseils. Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

Aux membres du Jury

Madame le Professeur Céline Mascaux

Merci de m'avoir fait cet honneur de composer ce jury. Merci de m'accompagner depuis mes premiers pas à l'hôpital, d'abord en tant que FFI puis en tant qu'interne. Merci pour tous ce que vous m'avez appris, pour vos conseils, pour votre temps, votre gentillesse et pour corriger quasiment tous mes travaux. Merci de m'accompagner à réaliser mon objectif universitaire. A nos coopérations passées et à celles à venir, qui je l'espère, seront nombreuses. Vous trouverez ici tout mon respect, ma reconnaissance et mes plus chaleureux remerciements.

Monsieur le Professeur Nicolas Collongues

Je vous remercie du fond du cœur d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre enseignement et pour ce semestre passé à vos coté au Centre d'Investigation Clinique. Merci pour votre bienveillance. J'ai hâte de voir les résultats de nos travaux commencés durant ce semestre. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect. Encore, merci pour tout.

Monsieur le Professeur Bruno Michel

Merci de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury. Merci pour votre gentillesse, votre enseignement, vos conseils et votre confiance lors de ce semestre passé à vos coté en médicale B. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Bénédicte Gourieux

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de juger ce travail. Merci pour ces années passées au service de pharmacie (et pour ces deux prochaines années encore), pour votre gentillesse, votre temps et conseils précieux. Veuillez trouver ici mes plus sincère remerciements et mon respect indéfectible.

Madame le Docteur Lucile Pabst

Lucile, merci de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour ce premier semestre en oncologie thoracique, pour ces bons moments, pour ta gentillesse. Merci d'avoir réalisé mes statistiques (encore, encore et encore et reencore...). Promis c'est la dernière fois qu'on parle de cette méta-analyse. Merci

pour tous ce que tu m'as appris. J'espère que nous travaillerons encore ensemble ces prochaines années.

A ma directrice de thèse et membre du Jury

Madame le Docteur Anne Dory

Je te remercie d'avoir encadré cette thèse. Je n'aurais pu rêver meilleure directrice de thèse. Merci de m'avoir pris sous ton aile depuis mon arrivé au CHU. Merci pour ta patience, tes précieux conseils et ton aide tout le long de cet internat. Merci pour ta pédagogie, pour m'avoir appris tant de choses et d'avoir fait l'interne que je suis à ce jour. Je te remercie pour ta gentillesse et ton soutien. Merci pour tout. Il faudra fêter ça autour d'un Picon (même si maintenant, j'ai goûté !).

Aux équipes qui m'ont accueillie au cours de mon internat

L'équipe du service pharmacie du Nouvel Hôpital Civil : Dr Reisz, Dr Paya, Dr Fourtage, Dr Hutt, Dr Meyer, Dr Chastel, Dr Djededoua, Dr Rousseau pour votre présence lors de mes premiers pas d'interne et pour tous ces bons moments passés.

L'équipe du service pharmacie de l'Hôpital de Hautepierre : Dr El Aatmani (merci pour ces 6 mois à l'UCR, pour votre gentillesse et tous ces fou rires), Dr Becker, Dr Reiter Schatz (merci pour ta constante bonne humeur), Dr Gerout, Dr Leveque, Dr Nivoix, Dr Beretz, Dr Walther, Dr Wolf

L'équipe du service pharmacie du pôle logistique : Dr Passemard, Dr Wisniewski, Dr Pepe, Dr Capelle, Dr Nai, Dr Bros. Merci d'avoir relevé mes gardes

L'équipe du service de pneumologie et de biologie moléculaire : Dr Mennecier, Dr Pamart, Dr Matau, Dr Penchreach, Pr Beau. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et tout ce que vous m'avez appris tant sur le plan clinique que personnel. Merci pour ces vendredi soir. Mon meilleur semestre. A mes cointernes : Xavier, Maxime, Nassim, Nicolas

L'équipe du service de soins de suite et réadaptation gériatrique du Pr Vogel : Dr Matzinger, Dr Schuh, Dr Boussuge, Dr Calabrese, Dr Jehl. Merci à toi Catherine pour ce semestre, pour tout ce que tu as pu m'apprendre, pour ta gentillesse, ta bienveillance et ta confiance. Je n'aurai pu rêver meilleure cheffe sur ces 6 mois. A mes cointernes du 7177 : Esther et Isabelle

L'équipe de médicale B du Pr Andres et d'endocrinologie : Dr Lorenzo, Dr De Las Heras, Dr Ghiura, Dr Guerrero, Dr Nasco. A mes cointernes : Anna, Nicolas, Gustavo, Cassandra, Marianne, Ariane, Lucie. Diane et Corentin, merci pour ce semestre au 3723.

A ma famille

A mes parents, merci pour tout. Merci pour votre soutien au long de ces longues études, depuis la première année ou vous me faisiez les schémas d'anatomie pour me laisser plus de temps de révision jusqu'aux résultats du concours de l'internat. Merci d'avoir toujours été là, dans les bons moments comme dans les plus durs. Merci pour vos conseils passés, présents et à venir. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis maintenant. 100 pages ne suffiraient pas à résumer tous ces moments, ces 10 ans d'études, ma gratitude et ma profonde affection. Je sais que vous le savez. Merci du fond du cœur.

A mes grands-parents, ici et partis. Merci pour tous ces moments passés ensemble, inoubliables. Mamie, merci pour ces promenades à Montmorency, merci pour ces mercredi midi après les cours, merci pour ta gentillesse et ton soutien peu importe les circonstances. Mamie, Papi j'espère que vous êtes fière.

A Cathie et Éric, à mes tantes, à mes oncles, à mes cousins et cousines. Merci pour ces beaux moments passés en famille et ces moments inoubliables. Merci d'avoir été là pour les moments difficiles.

A ma belle famille, merci pour votre accueil.

A la famille au Portugal, j'espère vous revoir bientôt.

A Solène,

Ma moitié depuis déjà si longtemps. Merci d'avoir été là, de ton aide, de ton soutien, de ta patience, de ton amour. Je n'y serais pas arrivé sans toi. A tous nos moments passés et à tous nos futurs projets. Tout n'est pas écrit mais tu sais à tout ce que je pense. Merci de rendre chaque journée plus belle.

A mes amis

A toi Cécile, le démon. Merci d'avoir rendu mon internat si joyeux, merci pour nos fous rires, pour ta bonne humeur. Merci d'être toujours là.

A toi Elisa, la montpelliéraine ou devrais-je dire parisienne maintenant ? Merci pour ce premier semestre incroyable, merci d'être là, merci pour nos conversations sans aucun sens.

A Aristide, mon alter ego de la beauferie, qu'est-ce qu'on put rire. A la tribu.

A Marine, mamieBeck, merci pour ta bonne humeur et ton amitié, pour toutes ces soirées où on est rentré tôt. Il faut absolument regarder Harry Potter avec tu sais qui (c'est un Nimbus 2000 !). A Mathilde, Elise, Melissa, Tiffany, Hugo, Elisabeth (j'ai nommé ElisaRex), Laure. Merci pour ces années d'internat, merci les potos Strasbourgeois

A Agathe, merci d'avoir été ma cointerne de pneumo, merci pour ces moments, merci pour tes memes et mails nuls tout le semestre, on se voit à je vais te tatane. Et à Marion, merci d'avoir passé ce semestre avec moi et d'avoir relu tous les articles inclus dans la méta-analyses jusqu'à je ne sais plus quelle heure à HautePierre.

Adélaïde, Charley merci pour ces soirées et ces petits plats concoctés avec amour. Tellement hate de refaire des jeux coopératifs avec vous surtout pour voir Adé jouer quand même contre nous. Il s'agirait de grandir Adélaïde, il s'agitait de grandir. A OSS et aux cocktail madelaine !

A tous mes autres cointernes merci pour ces semestres, Claire quand tu veux pou un nouveau DU, Elodie pour ces 6 mois à l'UCR.

A mes amis Nantais et à Dorian, binôme depuis 2016 et toujours là. A bientôt sur Marseille frerot.

A mes chats et chiens pour votre présence et votre réconfort.

SOMMAIRE

Introduction	1
PARTIE 1 : LES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES.....	3
I) Inhibiteurs de Points de Controle Immunitaires : état des lieux.....	4
I-1) Historique : de Streptocoques aux inhibiteurs de points de controle immunitaires	4
I-2) Indications	6
I-3) Mécanisme d'action.....	11
I-3-1) Rappels immunologiques.....	11
I-3-2) Pharmacodynamie des inhibiteurs de points de controle immunitaires.....	15
I-4) Effets indésirables et prise en charge.....	25
I-4-1) Toxicités cutanées.....	26
I-4-2) Endocrinopathies	27
I-4-3) Hépatotoxicité	28
I-4-4) Toxicité pancréatique	29
I-4-5) Toxicités gastro-intestinales	29
I-4-6) Toxicités pulmonaires.....	30
I-4-7) Affections rhumatologiques	30
I-4-8) Toxicités neurologiques	31
I-4-9) Toxicités cardiovasculaires.....	33
I-4-10) Toxicité rénale	34
I-4-11) Effets indésirables hématologiques	34
I-4-12) Hyperprogression	35
II) Facteurs influençant l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses	36
II-1) Micro environnement tumoral	36
II-1-1) Rôle de PD-L1	36
II-1-2) Lymphocytes infiltrant la tumeur	37
II-1-3) HLA et CMH-1.....	38
II-1-4) Signature interféron.....	38
II-1-5) Le rapport neutrophiles/lymphocytes.....	39
II-2) Altération des voies de signalisation intracellulaires	40
II-3) Les altérations génétiques.....	40
II-4) Mort cellulaire immunogénique.....	41
II-5) Rôle du microbiote intestinal.....	42
II-6) Facteurs influençant le microbiote intestinal : de nombreuses interactions médicamenteuses possibles !	46
II-6-1) Médicaments modifiant le microbiote intestinal	46

II-6-2) Autres facteurs.....	57
II-7) Autres interactions médicamenteuses.....	58
II-7-1) Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs.....	58
II-7-2) Les vaccins	60
II-7-3) Traitement concomitant ou séquentiel avec les ICIs et majoration de la toxicité	61
II-8) Modification pharmacocinétique : un rôle de la cachexie et de l'hypercatabolisme ?	62
PARTIE 2 : REALISATION D'UNE META-ANALYSE : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON ALTERENT-IL L'EFFICACITE DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES ?	65
I) Matériels et méthodes	66
I-1) Identification des publications d'intérêts	66
I-2) Évaluation de la qualité des publications sélectionnées	67
I-3) Extraction des données.....	67
I-4) Analyse statistique.....	68
II) Résultats.....	69
II-1) Résultats de la recherche	69
II-2) Caractéristiques des publications incluses.....	70
II-3) Résultats de l'évaluation de la qualité des publications	74
II-4) Effets de l'utilisation concomitante des IPP sur la survie globale et la survie sans progression.....	75
II-5) Discussion	86
III) Conclusion de la méta analyse.....	90
Conclusion	90
Bibliographie	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications par inhibiteur de point de contrôle immunitaire anti PD-1.....	7
Tableau 2 : indications par inhibiteur de point de contrôle immunitaire anti PD-L1.....	9
Tableau 3 : Etudes portant sur le lien entre microbiote intestinal et réponse aux ICIs selon Pabst, Lopes et al.....	43
Tableau 4 : Etudes rapportant le rôle des antibiotiques sur les outcomes des ICIs.....	46
Tableau 5 : Caractéristiques des publications incluses selon Lopes et al.....	71
Tableau 6 : Score NOS des publications incluses et HR de la SG et de la SSP selon Lopes et al.....	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'immunothérapie dans la prise en charge du cancer au cours du temps....	5
Figure 2 : Schéma des différentes options de reconnaissance entre lymphocytes NK et cellules cibles.....	12
Figure 3 : Schéma du cycle immunitaire anti-tumoral simplifié.....	13
Figure 4 : Mécanismes d'action de l'immunité humorale anticancéreuse.....	14
Figure 5 : Inhibition des fonctions cellulaires T par la voie PD-1/PD-L.....	16
Figure 6 : Mécanisme d'action des anti PD-1 et anti PD-L1.....	17
Figure 7 : Mécanisme d'action des anti CTLA-4.....	18
Figure 8 : Régulation de la réponse immunitaire par TIGIT.....	20
Figure 9 : Rôle de NKG2A dans la réponse antitumorale par un lymphocyte T CD8 ou NK.....	20
Figure 10 : Schéma simplifié du rôle de LAG-3 dans l'échappement tumoral.....	22
Figure 11 : Mécanisme d'action de Tim-3 au niveau d'un lymphocyte T.....	23
Figure 12 : Rôle de VISTA dans l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale.....	24
Figure 13 : Cibles des petites molécules anti PD-1/PD-L1.....	25
Figure 14 : Schéma de courbes de survie de patients traités par ICI seul ou chimiothérapie.....	36
Figure 15 : Régulation de l'expression de PD-L1 par l'IFN.....	39
Figure 16 : Impact du microbiote intestinal sur l'éducation et la réponse Immunitaire.....	45
Figure 17 : Hypothèse de l'interaction médicamenteuse entre IPP et ICI.....	50
Figure 18 : Hypothèse de l'interaction médicamenteuse entre opioïdes et ICI.....	52
Figure 19 : Survie globale des patients traité par ICI et par corticoïdes en fonction de A la dose de corticoïdes, B la prise en charge d'EIs ou la prise de corticoïdes à l'initiation de l'ICI.....	59
Figure 20 : Diagramme PRISMA de la sélection des études pour la méta-analyses selon Lopes et al.....	70
Figure 21 : Association entre l'utilisation d'IPP et la survie globale.....	76
Figure 22 : Association entre l'utilisation d'IPP et la survie sans progression.....	76
Figure 23 : Funnel plots sur les ratios des HR de la SG (A) et de la SSG (B).....	77

Figure 24 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG par type de cancers.....	78
Figure 25 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG par type d'ICI.....	79
Figure 26 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG en fonction de la ligne thérapeutique des ICIs.....	80
Figure 27 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG en fonction de la période d'initiation de l'IPP.....	81
Figure 28 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG en fonction du continent où les patients ont été inclus.....	82
Figure 29 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP par type de cancers.....	83
Figure 30 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP par type d'ICI.....	84
Figure 31 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP en fonction de la ligne thérapeutique des ICIs.....	85
Figure 32 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP en fonction de la période d'initiation de l'IPP.....	85
Figure 33 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP en fonction du continent où les patients ont été inclus.....	86

ABREVIATIONS

5-FU : 5 fluorouracile

AAP : Autorisation d'accès précoce

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdien

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

ASCO : American Society of Clinical Oncology

AVK : Anti-vitamine K

B2M : Béta-2-microglobuline

BATF : Basic leucine zipper ATF-like

BCG : Vaccin bilié de Calmette et Guérin

BPCO : Broncho pneumopathie chronique obstructive

CAM : Complexe d'attaque membranaire

CAR-T : Chimeric antigen receptor T

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

CCR : Carcinome à cellules rénales

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

Ceacam-1 : Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1

CETEC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

CL₀ : Clairance basale

CMH I : Complexe majeur d'histocompatibilité de type 1

CMV : Cytomégalovirus

COX : Cyclooxygénase

CPA : Cellule présentatrice de l'antigène

CPS : Score positif combiné

CRP : Protéine C réactive

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : T lymphocyte associated protein 4

DAMP : Damage associated molecular pattern

DC : Cellule dendritique

dMMR : Défaillance du système de réparation de l'ADN

dNLR : Derived neutrophil to lymphocyte ratio

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EGFR : Epithelial growth factor receptor

EI : Effet indésirable

ESMO : European Society for Medical Oncology

FcRn : Récepteur neonatal au fragement Fc

FDA : Food and Drug Administration

FGL-1 : Fibrinogen like protein 1

FoxP3 : Forkhead box Protein 3

HER-2 : Human epidermal growth factor receptor 2

HIF-1 : Hypoxia inductible factor 1

HMGB1 : High mobility group protein B1

HR : Hazard ratio

ICIs : Inhibiteurs de checkpoint immunitaires

ICPs : Inhibiteurs de point de contrôle immunitaires

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Index de masse corporel

INF α : Interféron alpha

INR : International normalised ratio

IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton

IRF1 : Interferon Regulatory Factor 1

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISRS : Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

ITIM : Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

ITSM : Immunoreceptor tyrosine-based switch motif

IV: Intraveineux

JAK : Janus kinase

KAR : Killer Activating Receptor

KIR : Killer Immunoglobuline-like Receptor

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene

LAG-3 : Lymphocyte activation gene-3

LB : Lymphocyte B

LC1 : Anti liver cytosolic antigen type 1

LDH : Lactate déshydrogénase
LIPI : Lung Immune Prognostic Index
LKM : Liver kidney microsomal antibody
LPS : Lipopolysaccharide
LSECtin : Hepatic sinusoid endothelial cell lectine
LT : Lymphocyte T
MAS : Malate-aspartate shuttle
MCI : Mort cellulaire immunogène
MeSH : Medical Subject Headings
MMRd : Deficient mismatch repair
MSI-H : Instabilité microsatellitaire élevée
NFAT : Nuclear factor of activated T cells
NF-κB : Nuclear factor-κB
NK : Natural killer
NLR : Neutrophil to lymphocyte ratio
NOS : Newcastle Ottawa quality assessment scale
OS : Overall survival
PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns
PCI : Point de contrôle immunitaire
PCR : polymerase chain reaction
PD-1: Programmed cell death 1
PD-L1 : Programmed death 1 ligand
PFS : Progression free survival
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
PID : Pneumopathie interstitielle diffuse
PNN : Polynucléaire neutrophile*
PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis
PS : Performans status
PSGL-1 : P-selectin glycoprotein ligand 1
PtdSer : Phosphatidylsérine
RECIST : Reponse Evaluation Criteria in Solid Tumours
RGO : Reflux gastro-oesophagien
SG : Survie globale
SI : Système immunitaire

SSP : Survie sans progression
SSR : Survie sans récurrence
STAT1 : Signal transducer and activator of transcription 1
TIGIT : T-cell immunoglobulin and ITIM domain
TIL : Tumor infiltrating lymphocytes
TIM-3 : T cell immunoglobulin and mucin domain containing-3
TMB : Tumor mutational burden
TMF : Transplantation de microbiote fécal
TN : Triple négatif
TNF : Tumor necrosis factor
TPS : Score de proportion tumorale
UI : Unité internationale
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VISTA : V-domain Ig suppressor of T cell activation
VSIG3: V-set and Ig domain-containing 3

Introduction

Les immunothérapies anticancéreuses sont une classe thérapeutique en pleine expansion et font naître de nombreux espoirs quant au traitement des cancers. Parmi elles, sont retrouvés notamment les anticorps immunomodulateurs que sont les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICIs) ou inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICPs), les cellules CAR-T, des vaccins thérapeutiques ou encore des cytokines notamment l'interleukine 2 et l'interféron alpha 2b.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont changé le paradigme de la prise en charge thérapeutique du cancer. En effet, à l'inverse des chimiothérapies conventionnelles, les cibles ne sont plus les cellules cancéreuses à proprement parler, mais les cellules immunitaires du patient présentes dans l'environnement tumoral afin de les activer. Cette activation permet la reconnaissance et la lyse des cellules tumorales. Leurs résultats spectaculaires ont permis de révolutionner le traitement de nombreux cancers au sombre pronostic et d'étendre leurs indications et leur utilisation chez les patients. Néanmoins, moins d'un quart des patients atteints de CBNPC sont répondeurs aux inhibiteurs de point de contrôle, ce qui nécessite de poursuivre la recherche sur la physiopathologie du cancer. En termes de coûts, 3 ICIs figuraient dans le palmarès des « 20 premiers » de l'enquête médicaments de 2019 en France avec en première position le pembrolizumab (392 379 509€), en deuxième position le nivolumab (390 322 968€) et le durvalumab en 20^{ème} position (52 695 468€) [1]. Les dépenses de santé en lien avec ces immunothérapies sont en forte augmentation, passant d'un coût total en 2014 de 328 millions d'euros *versus* 625 millions d'euros en 2017, traduisant également l'augmentation des patients traités [2].

Ces médicaments récents sont en lien avec de nombreux enjeux en termes de bon usage, de maîtrise des dépenses de santé, de gestion de leurs effets indésirables. La compréhension des facteurs influençant la réponse aux ICIs, dont les possibles interactions médicamenteuses, sont des déterminants clefs de leur efficacité. Ces interactions médicamenteuses impliquant des inhibiteurs de point de contrôle sont encore débattues, cependant à ce jour, plusieurs études orientent vers des associations réduisant la survie globale et la survie sans progression des patients. C'est dans cette problématique que s'inscrit cette revue de la littérature, afin de décrire

les impacts de ces interactions sur les facteurs pronostics des patients traités par ICI. La deuxième partie de cette thèse présentera une méta-analyse étudiant le lien entre l'efficacité des ICIs et les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Nous nous sommes focalisés sur cette classe thérapeutique du fait de données contradictoires, mais également devant leur forte fréquence de co-prescription.

PARTIE 1 : LES INHIBITEURS DE POINTS DE
CONTROLE IMMUNITAIRES

I) Inhibiteurs de Points de Contrôle Immunitaires : état des lieux

I-1) Historique : de Streptocoques aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les immunothérapies représentent la dernière avancée majeure dans le traitement des cancers. Le concept est cependant ancien et remonte à la fin du XIX^{ème} siècle (figure 1). Afin de comprendre les événements qui ont mené à la découverte des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires il faut remonter aux travaux de William B. Coley. En effet, cet orthopédiste américain, après avoir trouvé un cas de régression d'un sarcome chez un patient infecté par *Streptococcus pyogenes* et avoir eu connaissance d'autres rapports similaires, fut le premier à utiliser une immunothérapie en injectant une préparation de streptocoques directement dans la tumeur [3]. Bien que certaines régressions tumorales aient été montrées, celles-ci étaient accompagnées d'effets indésirables importants dont des infections aiguës bactériennes motivant l'abandon de ce traitement. Cependant cette approche a permis d'aboutir à la découverte du TNF (tumor necrosis factor), et à l'amélioration de la prise en charge des cancers localisés récidivant de la vessie par le vaccin de Calmette et Guérin (BCG).

Dans un même temps, au début du XX^{ème} siècle, la théorie de la surveillance immunitaire a été introduite par Paul Ehrlich puis codifiée plus tardivement par McFarlane Burnet et Lewis Thomas en 1957 [4, 5]. Cette théorie propose une reconnaissance des tumeurs débutantes (après mutations somatiques) par le système immunitaire comme du « non soi », et ainsi leur élimination. En outre le cancer n'apparaît chez l'individu que lorsque le système immunitaire est incompetent ou dépassé. Bien qu'intéressante, cette théorie a été mise en doute par de nombreux scientifiques, si bien qu'une immunité anti tumorale fut remise en question [6]. Les techniques d'inactivation génique ou le « knock-out » ont permis de créer des souris immuno-incompétentes et Robert D Schreiber a pu mettre en évidence une majoration des cancers chez ces souris sans autre manipulation. Autre fait intéressant, les tumeurs issues de souris immuno-incompétentes étaient détruites chez les souris immunocompétentes lorsqu'elles étaient greffées. En revanche il n'y avait pas de destruction des rares tumeurs issues des souris immunocompétentes et greffées chez une autre souris immunocompétente. Ceci montrait donc qu'un mécanisme

d'échappement au système immunitaire se mettait en place pour ces tumeurs. Robert D Schreiber émet alors la théorie dite des 3 E qui consiste en une première phase d'élimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire (SI). La deuxième phase, quant à elle, représente un état d'équilibre entre le SI et les cellules tumorales restantes qui subissent un programme d'édition sous cette pression de sélection. Enfin la dernière phase représente l'échappement tumoral à la surveillance du SI suite à différentes modifications successives [7]. Parallèlement, Jérôme Galon et Franck Pagès ont démontré l'importance de la densité de l'infiltrat de lymphocytes T (LT) th1 et cytotoxiques au sein, et sur le pourtour de la tumeur, comme fort facteur pronostique de survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR) [8, 9].

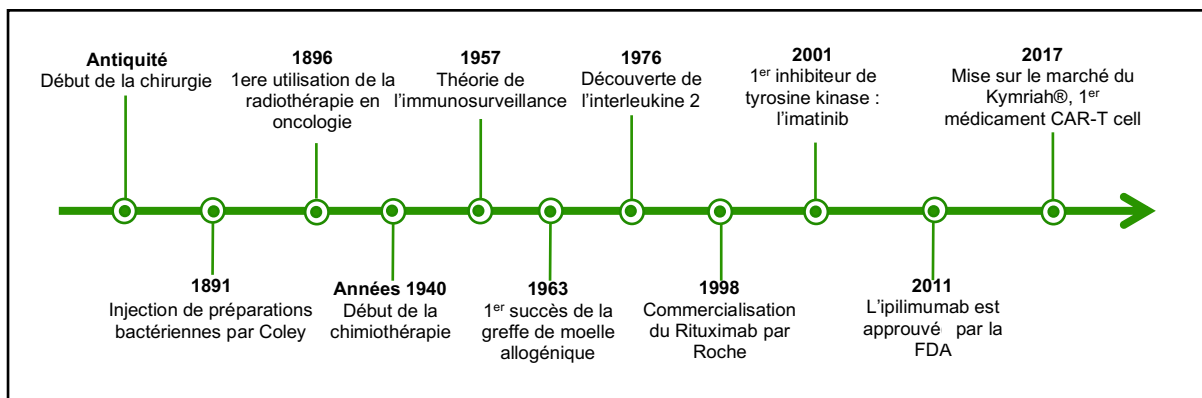


Figure 1 : L'immunothérapie dans la prise en charge du cancer au cours du temps.

Ce ne fut qu'après ces travaux que l'échappement au système immunitaire fut introduit comme caractéristique du cancer en 2011 [10]. Ces résultats ont donc orienté deux grandes approches thérapeutiques :

- Activer et amplifier la réaction immunitaire antitumorale
- Substituer une réponse immunitaire déficiente

La substitution de cette réponse immunitaire insuffisante repose principalement sur la greffe de moelle. Dans un premier temps allogénique, elle fut la première immunothérapie véritablement efficace en oncologie. Tout d'abord réalisée en 1957 aux États-Unis, elle connaît son véritable succès en 1963 avec Georges Mathé, oncologue et immunologiste français [11]. Après la compréhension que les LT étaient les effecteurs de cette réussite, Rosenberg fut le premier à cultiver des TIL ou tumor infiltrating lymphocytes en 2008 à partir de mélanomes [12]. Bien que les résultats

fussent fort encourageants, avec des réponses durables, la méthode restait lourde puisque l'accès à la tumeur était primordial afin de cultiver ces lymphocytes. C'est dans cette optique d'amélioration que les chercheurs en sont venus à effectuer un recueil de lymphocytes circulants, suivi de modulation génique afin qu'ils expriment un récepteur de l'antigène tumoral choisi, il s'agit des CAR-T cells.

Parallèlement, la recherche de l'activation de la réaction immunitaire était un point clef des recherches. Ces tentatives découlent d'ailleurs directement des observations de Coley. La première d'entre elles réside dans l'utilisation de l'interféron alpha (INF α), notamment dans le myélome, le mélanome et les leucémies dans les années 80. L'interleukine-2 fut également utilisée dans le cancer du rein et le mélanome avec des résultats spectaculaires mais au prix de nombreux effets indésirables [13]. Les tentatives de vaccination avec des antigènes tumoraux furent une autre voie dont les résultats se montrèrent décevants. Cependant, grâce à l'amélioration des connaissances du SI, des molécules de membrane bloquant l'activation des LT, infiltrant les tumeurs ont été découvertes et furent nommées point de contrôle immunitaire (PCI). D'ailleurs certains ligands de ces points de contrôle immunitaires furent également montrés exprimés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) ainsi que certaines cellules cancéreuses [14]. C'est en 1984 que le premier point de contrôle immunitaire, le CTLA-4 (T lymphocyte associated protein 4), fut identifié par Pierre Golstein [15], suivi peu de temps après, dans les années 90, par PD-1 (programmed cell death 1) et son ligand le PD-L1 (programmed cell death 1 ligand) par Tasuku Honjo [16]. Il revient cependant à James P Allison de soutenir cette nouvelle approche thérapeutique en l'éprouvant tout d'abord chez la souris puis chez l'homme. Il reçoit d'ailleurs avec T. Honjo le prix Nobel de médecine en 2018.

I-2) Indications

Les indications des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont en pleine expansion. En effet de nombreux essais cliniques ont été effectués ou sont en cours, augmentant le champ d'action de ces médicaments. A titre d'exemple, en juillet 2017, 733 essais cliniques étaient en cours et évaluaient 15 anti-PD-1 différents alors que 311 essais évaluaient 8 anti-PD-L1 [17].

Les anti-PD1 présentent le plus grand nombre d'indications à ce jour. Ils sont au nombre de quatre utilisés en Europe et aux États Unis : le pembrolizumab, le

nivolumab, le cemiplimab et le dostarlimab. Les indications actuelles en France sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Indications AMM par inhibiteur de point de contrôle immunitaire anti PD-1.

Pembrolizumab (Keytruda®) [18]		
Indications	Mélanome	<p>Monothérapie du mélanome non résecable ou métastatique.</p> <p>Monothérapie dans le traitement adjuvant des mélanomes de stade IIb, IIc ou III après résection complète.</p>
	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	<p>Monothérapie dans le traitement adjuvant CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>Monothérapie en première ligne des CBNPC métastatiques dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) $\geq 50\%$ (sans mutations d'EGFR ou ou réarrangement de ALK).</p> <p>Combinaison d'une chimiothérapie comprenant pemetrexed et sel de platine en première ligne de CBNPC métastatique non-épidermoïde ou en association au carboplatine et au paclitaxel pour les carcinomes épidermoïdes.</p> <p>Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 1\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure.</p>
	Lymphome de Hodgkin	<p>Monothérapie du lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologues ou après au moins deux lignes de traitement.</p>
	Carcinome urothélial	<p>Monothérapie du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après ligne antérieure à base de sels de platine ou en cas d'inéligibilité au cisplatine avec un score postitif combiné (CPS) ≥ 10</p>
	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)	<p>Première ligne et en monothérapie ou en association avec sels de platine et 5-fluorouracile (5-FU) à la condition que la tumeur exprime PD-L1 avec un CPS ≥ 1 pour un CETEC métastatique ou récidivant</p> <p>Seconde ligne en monothérapie en cas de progression pendant ou après chimiothérapie à base de platine et 5-FU tant que le TPS $\geq 50\%$</p>
	Carcinome à cellules rénales (CCR)	<p>Première ligne du carcinome à cellules rénales à un stade avancé, en association à l'axitinib ou au lenvatinib.</p> <p>Monothérapie à visée adjuvante lorsque le risque de récurrence post néphrectomie est important ou après néphrectomie ou résection des lésions métastatiques.</p>
	Cancers digestifs	<p><u>Colorectal</u> : première ligne et monothérapie lors d'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)</p> <p><u>Œsophage</u> : première ligne en association d'une chimiothérapie à base de platine et 5-FU en cas de forme localement avancée non résecable ou métastatique lorsque le CPS > 10</p>

Indications		<p><u>Gastrique</u> : En première ligne des formes localement avancées ou métastatiques avec score CPS ≥ 1 en association d'une chimiothérapie à base de platine/5-FU +/- trastuzumab (en fonction du statut HER-2)</p> <p><u>Voies biliaires</u> : Première ligne des formes avancées ou métastatiques en association du cisplatine et gemcitabine.</p>
	Cancer du sein triple négatif	<p>En association avec une chimiothérapie (en général le paclitaxel) à la condition d'un CPS ≥ 10 et en l'absence de chimiothérapies antérieures pour les métastases pour les cancers non résecables ou métastatiques.</p> <p>Néo-adjuvant en association d'une chimiothérapie (exemple : 4 cycles d'adriamycine + cyclophosphamide puis 12 cycles de carboplatine + paclitaxel + pembrolizumab) pour les formes avancées ou à haut risque de récurrence [19].</p>
	Cancers gynécologiques	<p><u>Endomètre</u> : cancer de l'endomètre récidivant ou avancé, lorsque la pathologie progresse malgré un traitement à base de sels de platine, et où une chirurgie curative ou la radiothérapie n'est pas indiquée. Dans ce cas l'immunothérapie sera administrée en association du lenvatinib</p> <p><u>Col de l'utérus</u> : cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique avec CPS ≥ 1 en première ligne (en association du cisplatine + paclitaxel +/- bévacizumab) [20]</p>
	Nivolumab (Opdivo®) [21]	
	Mélanome	<p>Monothérapie ou association à l'ipilimumab dans le mélanome non résecable ou métastatique.</p> <p>Traitement adjuvant lors d'atteinte ganglionnaire ou métastatique après résection complète.</p>
	CBNPC	<p>En association de l'ipilimumab en première ligne. Il sera également associé à deux cycles de chimiothérapies à base de sels de platine (sans mutation EGFR et la translocation ALK).</p> <p>Monothérapie après chimiothérapie seule antérieure.</p> <p>Néoadjuvant en association d'une chimiothérapie à base de sels de platine dans le cas où la tumeur exprime PD-L1 à 1% ou plus</p>
	Mésothéliome pleural	<p>Première ligne ou 2^{ème} ligne en association de l'ipilimumab dans les carcinomes non résecables.</p>
	CCR	<p>Monothérapie après traitement antérieur ou en première ligne, en association avec l'ipilimumab lorsque le pronostic est considéré intermédiaire ou défavorable ou au cabozantinib dans les formes avancées</p>
	Lymphome de Hodgkin	<p>En cas de lymphomes en rechute ou réfractaires après greffe de cellules souches autologues et traitement par brentuximab vedotin.</p>
	CETEC	<p>Monothérapie en cas de rechute ou de cancer métastatique progressant sous chimiothérapie à base de sels de platine</p>
	Carcinome urothélial	<p>Monothérapie après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platines en cas de formes localement avancées, non résecables ou métastatiques.</p> <p>En adjuvant et en monothérapie lors de cancers urothéliaux avec infiltration musculaire (expression de PD-L1 $\geq 1\%$) à haut risque de récurrence et après exérèse complète</p>
	Cancers digestifs	<p><u>Colorectal</u> : En association de l'ipilimumab après une ligne à base de 5-FU dans le cas de cancers MSI-H ou dMMR</p> <p><u>Œsophage</u> : En première ligne en association de l'ipilimumab ou d'une chimiothérapie à base de 5-FU et d'un sel de platine dans les formes avancées, non résecables ou métastatiques (si expression de PD-L1 $\geq 1\%$). En monothérapie en seconde ligne après chimiothérapie à base de 5-FU et sels de platine. En adjuvant et en monothérapie en cas de maladie résiduelle après radiochimiothérapie néoadjuvante.</p>

Indications		<i>Gastrique</i> : en cas de formes avancées ou métastatiques, HER-2 négatif et CPS ≥ 5, le nivolumab peut être utilisé en première ligne en association d'une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine.
	Cémipimab (Libtayo®) [22]	
	Cancers cutanés	<i>Epidermoïde</i> : En monothérapie dans les formes métastatiques ou localement avancées lorsqu'une chirurgie ou une radiothérapie n'est pas possible. <i>Basocellulaire</i> : En monothérapie des formes localement avancées ou métastatiques progressant sous inhibiteurs de la voie Hedgehog ou en cas d'intolérance à ces inhibiteurs.
	Cancer du col de l'utérus	En monothérapie et en 2 ^{ème} ligne chez les patientes atteintes de cancers du col métastatiques (en l'absence d'immunothérapie en 1 ^{ère} ligne) [23]
	CBNPC	En première ligne d'un CBNPC métastatique sans altération oncogénique de type EGFR, ALK ou ROS1 en monothérapie (si PD-L1 ≥ 50%) ou en association d'une chimiothérapie (si PD-L1 ≥ 1%) [24]
	Dostarlimab (Jemperli®) [25]	
Cancer de l'endomètre	En monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé MSI-H ou dMMR progressant sous chimiothérapie à base de platine En association du carboplatine ou paclitaxel pour les formes nouvellement diagnostiquées	

5-FU, 5-fluorouracile ; ALK, anaplastic lymphoma kinase ; CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; CCR, cancer à cellules rénales ; CETEC, Carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; CPS, score positif combiné ; dMMR, déficient miss-match repair ; EGFR, epithelial growth factor ; HER-2, human epithelial growth factor receptor 2 ; MSI, high microsatellite instability ; PD-L1, programmed death 1 ligand ; TPS, tumor proportion score.

Les anti PD-L1 sont au nombre de 3 autorisés en France. Il s'agit de l'atézolizumab, du durvalumab et de l'avélumab, dont les indications sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : indications AMM par inhibiteur de points de contrôle immunitaires anti PD-L1.

Atézolizumab (Tecentriq®) [26]		
Indications	Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)	En association du carboplatine et de l'étoposide en première ligne des formes métastatiques.
	CBNPC	En première ligne en association du paclitaxel, carboplatine +/- bévacizumab dans les CBNPC non épidermoïdes métastatiques. En monothérapie de première ligne métastatique si l'expression de PD-L1 ≥ 50%. En monothérapie adjuvante après resection complète et chimiothérapie à base de sels de platine pour les cancers à haut risque de récurrence et si PD-L1 est exprimé à plus de 50%.

Indications	Carcinome urothélial	En monothérapie dans les carcinomes urothéliaux localement avancés, ou métastatiques, après chimiothérapie à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine avec une expression de PD-L1 supérieure à 5%.
	Cancer du sein triple négatif	Dans les formes localement avancées non résécables ou métastatiques en association du nab-paclitaxel, lorsque PD-L1 est exprimé à plus de 1% et lorsque le patient n'a pas reçu de chimiothérapie antérieure
	Carcinome hépatocellulaire	En première ligne en association du bévécizumab.
	Durvalumab (Imfinzi®) [27]	
	CBPC	En première ligne métastatique en association de l'étoposide et du carboplatine/cisplatine.
	CBNPC	Sur une durée de 12 mois dans le CBNPC de stade IIIb-IIIc chez les patients n'ayant pas progressé après radiochimiothérapie, PS 0-1 et dont le score PD-L1 est supérieur ou égal à 1%. En cas de PD-L1<1%, le durvalumab est une option dans le cadre d'un accès compassionnel [24]. En première ligne métastatique en association du trémélimumab
	Carcinome hépatocellulaire	En monothérapie de première ligne métastatique ou pour un cancer localement avancé ou non non résécable. En association du trémélimumab en première ligne pour une forme avancée ou non résécable.
	Cancer des voies biliaires	Dans les formes non résécables ou métastatiques en première ligne et en association de cisplatine et gemcitabine.
	Avélumab (Bavencio®) [28]	
	Carcinome à cellules de Merkel	En monothérapie dans la prise en charge des formes métastatiques
	Carcinome urothélial	En traitement d'entretien pour les formes localement avancées ou métastatiques lorsque le cancer n'a pas progressé après chimiothérapie
	CCR	En première ligne en association de l'axitinib pour les formes avancées

CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; CBPC, cancer bronchique à petites cellules ; CCR, cancer à cellules rénales ; PD-L1, programmed death 1 ligand ; PS, performans status

Pour terminer, l'ipilimumab (Yervoy®) et le tremelimumab (Imjudo®) sont des anticorps anti CTLA-4. L'ipilimumab est indiqué en monothérapie ou en association au nivolumab dans le mélanome non résécable ou métastatique. Il peut également être utilisé dans le CCR, le CBNPC, dans le mésothéliome pleural malin, dans les carcinomes épidermiques de l'œsophage ou dans le cancer colorectal MSI. Dans tous

les cas, il est associé au nivolumab [29]. Plus récemment, le trémélimumab à été indiqué dans le CBNPC métastatique ou dans le carcinome hépatocellulaire avancé ou métastatique en association du durvalumab [30].

I-3) Mécanisme d'action

I-3-1) Rappels immunologiques

Après la théorie de l'immunosurveillance, la théorie des 3 E de Robert Shreiber [7] propose que l'interaction entre la cellule tumorale et le système immunitaire entraîne soit l'élimination de la cellule cancéreuse, ou un état d'équilibre (l'élimination de la tumeur est équivalente à sa prolifération) ou encore à un échappement au contrôle immunitaire. Ainsi, chaque jour, le système immunitaire élimine de nombreuses cellules tumorales.

La reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire adaptatif s'effectue via divers antigènes, dont 2 types sur la cellule tumorale. Il s'agit des épitopes T qui sont reconnus par les lymphocytes T et les épitopes B reconnus par les lymphocytes B. Les épitopes B correspondent à des antigènes localisés dans le secteur extracellulaire, ce sont des antigènes solubles ou ancrés dans le feuillet externe de la membrane plasmique des cellules. Les épitopes T correspondent à des peptides antigéniques issus de la dégradation de protéines intracellulaires. Ceux-ci se retrouvent présentés via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I.

Les antigènes tumoraux sont classés en 5 groupes [31] :

- Les antigènes oncofœtaux (ou groupe cancer testis) : NY-ESO 1, MAGE, ...
- Les antigènes de différenciation (exprimés dans les cellules normales et tumorales) : PSA, PMSA, gp100, ...
- Les antigènes mutés (spécifiques de la tumeur) : Kras, p53, Bcr-Abl, néoantigènes, ...
- Les antigènes surexprimés : Her2, CD20, GD2, ...
- Les antigènes dérivés d'agents pathogènes (papilloma virus, virus de l'hépatite B/C, VIH, *Helicobacter pylori*, schistosome...)

Les acteurs de première ligne de l'immunité antitumorale reposent sur les cellules Natural Killer (NK) et sur les cellules dendritiques (DC). Ces acteurs font tous deux

partis de l'immunité innée. Les lymphocytes NK présentent différents récepteurs membranaires notamment la famille Killer Immunoglobuline-like Receptor (KIR) et Killer activating receptor (KAR). KIR est une famille de récepteurs inhibiteurs de l'activité lytique des NK via la reconnaissance des molécules de CMH de classe 1. Ainsi toute cellule du soi exprimant HLA 1 est protégée de la lyse. Une cellule qui n'exprime pas HLA 1 (comme un érythrocyte) ne sera pas reconnue et ne sera donc pas lysée. A l'inverse les récepteurs KAR, NCR (NKp44, NKp46, NKp30) ou NKG2D sont activateurs de l'activité lytique des NK [32]. Ainsi chez une cellule anormale, certains ligands reconnus, par exemple par KAR, peuvent être exprimés (en particulier les ligands correspondant à des motifs associés aux dommages cellulaires) impliquant l'activation du NK. Ce niveau d'activation peut être contrebalancé par des signaux inhibiteurs et c'est la balance KIR-KAR qui va déterminer si la cellule cible est lysée. Dans d'autres cas certaines cellules tumorales perdent l'expression d'HLA 1 pour échapper au SI adaptatif. Celles-ci seront reconnues et lysées directement par les NK (figure 2).

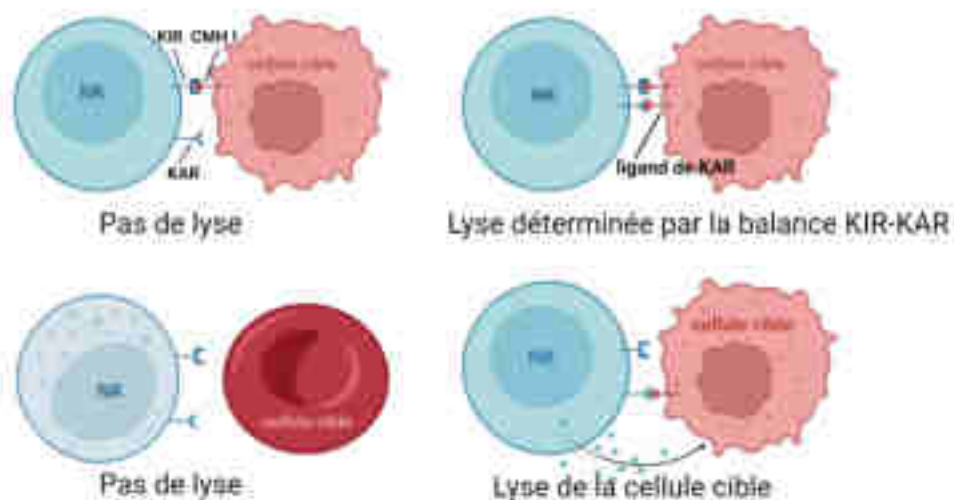


Figure 2 : Schéma des différentes options de reconnaissance entre lymphocytes NK et cellules cibles.

Le deuxième acteur, représenté par la cellule dendritique, fait le lien entre immunité innée et adaptative. Il s'agit d'une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) qui va migrer dans le ganglion lymphatique drainant afin d'activer la réponse immunitaire T [33, 34]. La présentation de l'antigène se fera aux lymphocytes T (LT) CD4 naïfs (via le CMH-II), qui vont se différencier en lymphocytes effecteurs de type Th1 et ou Th2 (réponse humorale), ou directement aux LT CD8 via un complexe CMH-

I-peptide reconnu par le TCR associé au CD3 du LT. (Figure 3). Cette activation va entraîner une phase d'amplification clonale et donc de prolifération des cellules T [34].

Les effecteurs de deuxième ligne sont majoritairement représentés par les lymphocytes T CD8. Ceux-ci possèdent une capacité cytotoxique après reconnaissance du complexe CMH-I-peptide présenté à la surface des cellules cancéreuses. Cette cytotoxicité ou entrée en apoptose résulte de plusieurs procédés [34] :

- Libération de cytotoxines (perforines) et de granzymes par dégranulation
- Interaction moléculaire entre Fas et Fas ligand
- Interaction moléculaire entre TRAIL et TRAIL ligand

Ces lymphocytes vont infiltrer la tumeur. Cette infiltration par les LT cytotoxiques, Th1 et mémoires est un facteur pronostic important en termes de survie dans la majorité des cancers [35].

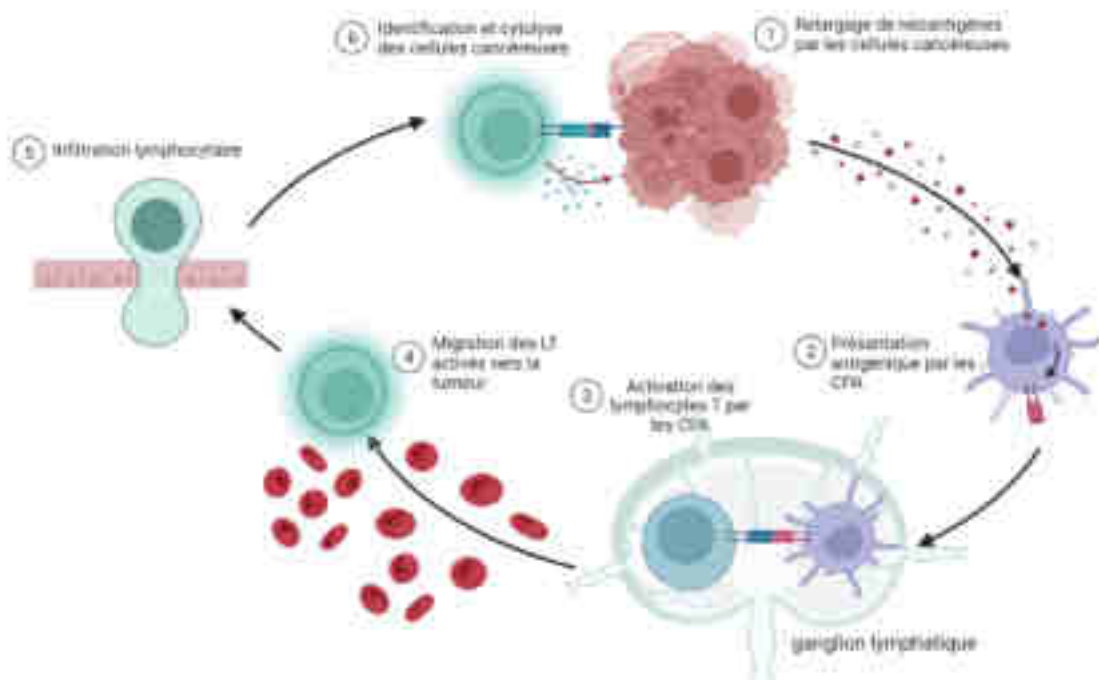


Figure 3 : Schéma du cycle immunitaire anti-tumoral simplifié.

Outre l'action des LT, les lymphocytes B (LB) présentent une activité antitumorale via la production d'anticorps. En effet, les débris cellulaires issus de la mort de cellules cancéreuses sont drainés par la lymphe. Ainsi les antigènes solubles peuvent être reconnus directement par les LB. De façon concomitante, la présentation de l'antigène par la DC aux LT CD4 naïfs peut entraîner une polarisation de type Th2. Ces Th2 vont

reconnaître le complexe HLA-II-peptide du LB et vont fournir un signal de costimulation via le CD40L en plusieurs cytokines (dont l'IL-4). Ceci va permettre de soutenir la prolifération des LB mais aussi la maturation de l'affinité des anticorps et la commutation de classe. Les anticorps sécrétés par les plasmocytes sont d'isotype majoritaire IgG. Ces anticorps sont libérés dans le torrent circulatoire afin de gagner le site tumoral [34].

Différents mécanismes vont permettre la destruction des cellules tumorales par les anticorps (figure 4) [34] :

- Activation de la voie classique du complément et formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) → cytotoxicité dépendante du complément (CDC) par lyse par choc osmotique.
- Recrutement de lymphocytes NK via le récepteur du Fc des IgG → Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

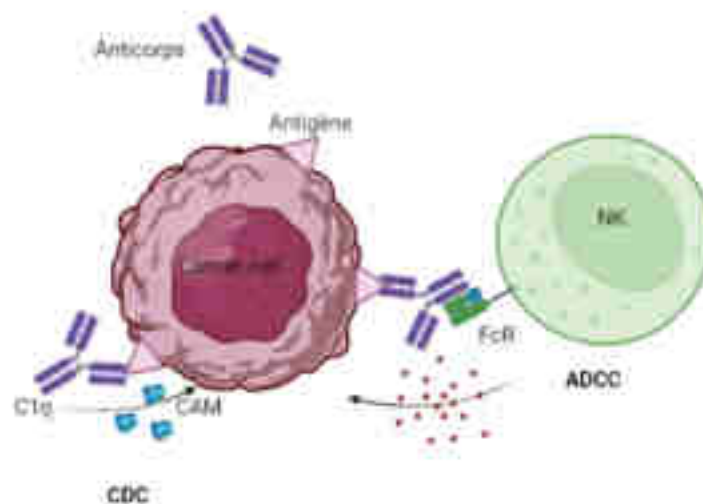


Figure 4 : Mécanismes d'action de l'immunité humorale anticancéreuse.

Malgré ces lignes de défenses immunitaires, les cellules tumorales possèdent de nombreux mécanismes d'échappement. Le premier d'entre eux repose sur la vascularisation anarchique de la tumeur qui limite l'actions des cellules immunitaires et des anticorps. Ensuite les clones émergents peuvent perdre l'expression d'antigènes tumoraux reconnus par le SI ou encore des molécules présentoirs comme HLA-I [32]. Les cellules tumorales peuvent également augmenter l'expression de molécules anti-apoptotiques (C-flip, bcl2, ...) [35]. Elles peuvent produire des

molécules immunosuppressives comme le TGF-béata ou l'IL-10. Celles-ci vont permettre de recruter différentes cellules immunosuppressives :

- Les lymphocytes T régulateurs
- Les cellules myéloïdes suppressives
- Les macrophages de type M2

Ces cellules vont limiter l'activité des lymphocytes infiltrant la tumeur, produire des facteurs de croissances tumoraux ou encore induire une néo-angiogenèse [34].

Les cellules tumorales peuvent également exprimer différents ligands de molécules de costimulation inhibitrices lymphocytaires entraînant un épuisement ou « exhaustion » des LT. En effet, un LT est activé par l'interaction entre le récepteur T et le complexe CMH-peptide en présence d'un second signal issu de l'interaction de molécules de costimulation activatrices (ex : CD28, 4-1BB ou OX-40) avec leurs ligands. Aussi, lors de cette activation, des molécules de costimulation inhibitrices seront exprimées (ex : PD-1, CTLA-4, Tim-3, LAG-3, TIGIT...) et permettront de réguler négativement ce processus, permettant aux LT de revenir à un état de repos après élimination de la cible antigénique. Dans un contexte tumoral, la présence chronique de l'antigène entraîne une stimulation répétée des LT et donc une perte progressive de la cytotoxicité et de la libération cytokinique (notamment l'IL-2 et le TNF α). Cet état d'épuisement et d'anergie lymphocytaire est donc en grande partie due à la présence de ligands des molécules de costimulation inhibitrices (ex : PD-L1/L2, CD80, CD86, galectine 9, ...) directement exprimés à la surface des cellules tumorales [36].

I-3-2) Pharmacodynamie des inhibiteurs de points de controle immunitaires

I-3-2-1) Les anti PD1 et PD-L1

PD-1, aussi appelé CD279, est une protéine transmembranaire de type I appartenant à la super famille de récepteurs B7/CD28. Celui-ci est constitué de 288 acides aminés [37, 38]. Ce récepteur est exprimé par les lymphocytes T CD4, CD8 et B mais aussi par les monocytes, les mastocytes, les DC et les cellules de Langerhans [36]. Il peut se lier à deux ligands : PD-L1 (CD274) et PD-L2 (CD273) exprimés par les cellules présentatrices de l'antigène, les LT CD4, les tissus non lymphoïdes mais aussi par certaines cellules tumorales [36]. PD-1 est constitué de quatre parties : une région variable, un domaine transmembranaire et deux motifs moléculaires intracytoplasmiques : ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) et ITSM

(immunoreceptor tyrosine-based switch motif) [37, 39]. La voie PD-1/PD-L1 est schématisée par la figure 5.

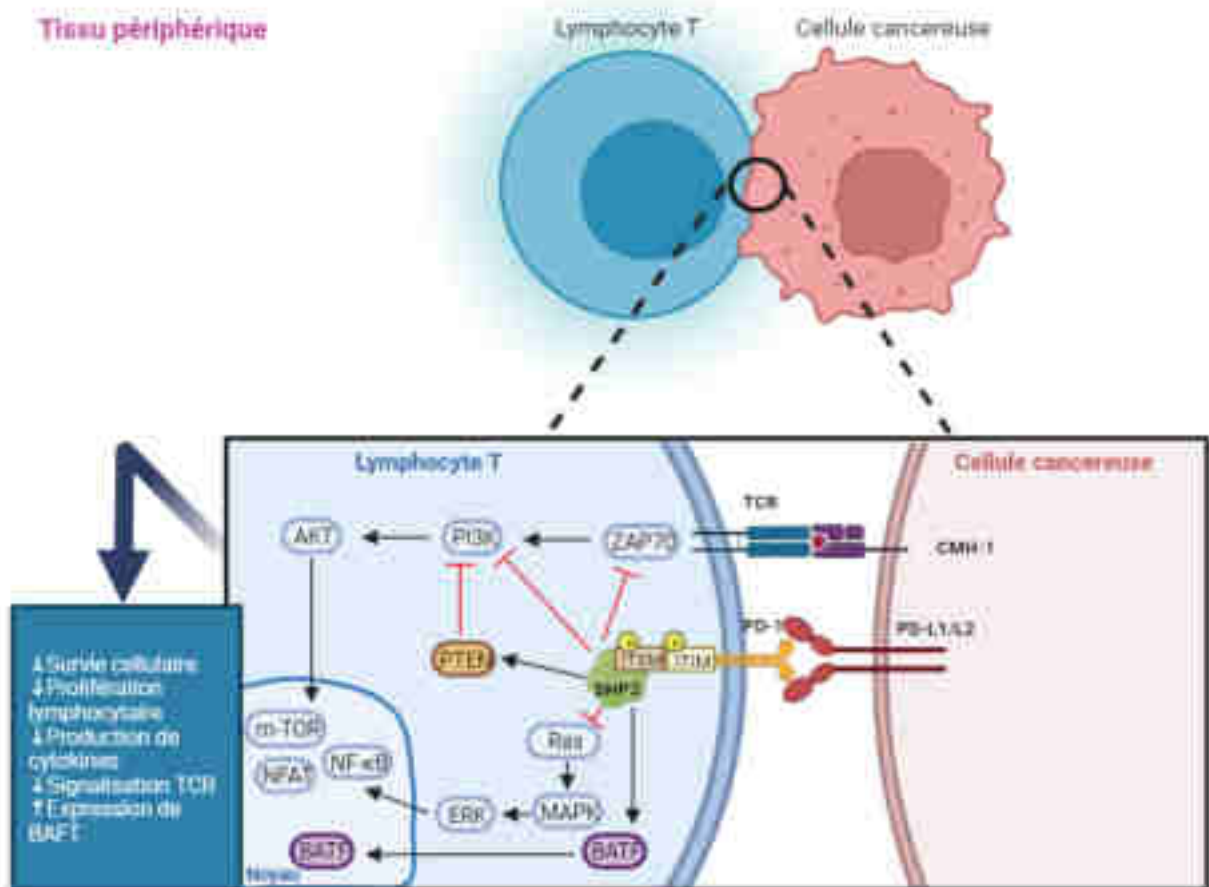


Figure 5 : inhibition des fonctions cellulaires T par la voie PD-1/PD-L.

L'interaction de PD-1 avec PD-L1 entraîne la phosphorylation des motifs ITIM et ITSM, aboutissant au recrutement d'une phosphatase (SHP-2) [39, 40]. SHP-2 va donc déphosphoryler plusieurs kinases clés dans la voie de signalisation du TCR, en particulier Ras et phosphoinositide 3-kinase (PI3K). En résulte une diminution de facteurs de transcription comme nuclear factor of activated T cells (NFAT) et nuclear factor- κ B (NF- κ B), ayant un rôle important dans l'activation des LT, leur prolifération, leur survie et leurs fonctions effectrices. Par ailleurs, les fonctions du LT peuvent être inhibées par l'augmentation de l'expression de BATF (Basic leucine zipper ATF-like), un facteur de transcription [41-43].

Phase effectrice

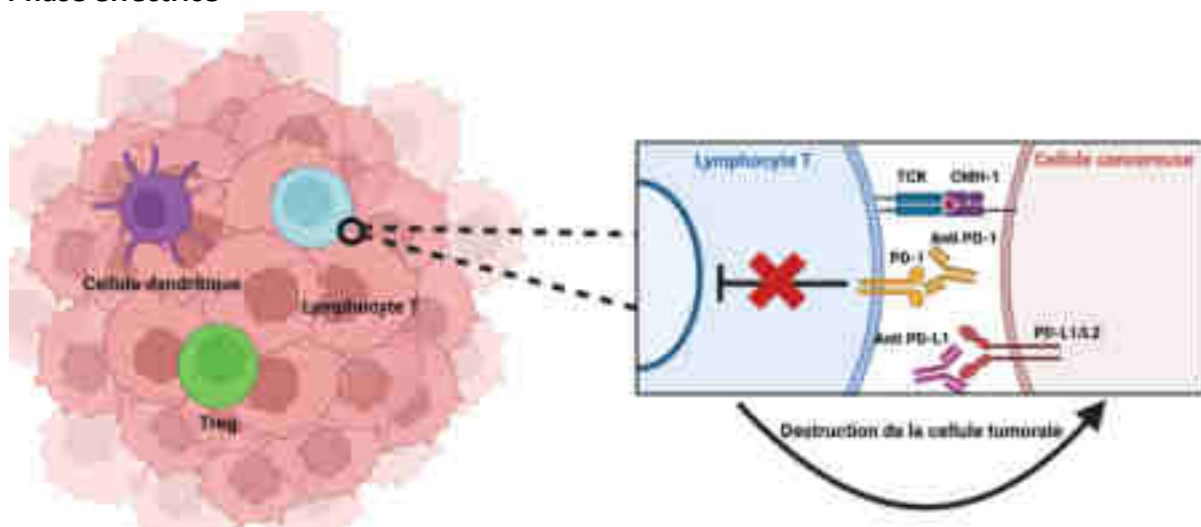


Figure 6 : Mécanisme d'action des anti PD-1 et anti PD-L1.

Ainsi, l'interaction entre un anticorps monoclonal inhibiteur de point de contrôle, que ce soit sur le récepteur PD-1 ou PD-L1, permet d'inhiber ce message inhibiteur et donc de restaurer les fonctions antitumorales du lymphocyte (figure 6).

1-3-2-2) Les anti CTLA-4

CTLA-4 ou CD152 est un membre de la famille B7/CD28. Il est notamment exprimé par les cellules lymphocytaires : CD8 (activés et épuisés), CD4 (activés et épuisés), et en particulier les Treg. Certaines tumeurs peuvent également exprimer CTLA-4. Ses ligands sont CD86 et CD80, qui eux sont exprimés par les cellules présentatrices de l'antigène. L'affinité de CTLA-4 pour CD80/86 est d'ailleurs bien plus importante que CD28 [44]. Par ailleurs, l'interaction CTLA-4/CD80 ou CD86 pourrait entraîner leur trans-endocytose diminuant ainsi leur nombre disponible à la surface des CPA pouvant interagir avec les CD28 exprimés par les LT [45]. C'est d'ailleurs par ce mécanisme que les Tregs maintiennent une suppression immunitaire sur les cellules adjacentes [46]. En limitant la signalisation médiée par CD28 pendant la présentation de l'antigène, CTLA-4 réduit la réponse immunitaire liée aux antigènes faiblement immunogènes tels que les antigènes du soi et les antigènes tumoraux, limitant ainsi la prolifération et la migration des LT vers la tumeur et provoquant une immunotolérance. Cette action de CTLA-4 est donc dite centrale puisqu'elle intervient

majoritairement dans les ganglions lymphatiques. Les inhibiteurs de CTLA-4 permettent donc de restaurer l'activation et la prolifération des LT, majorant ainsi la réponse immunitaire adaptative antitumorale (figure 7) mais également le risque d'évènements indésirables immuno-induits de part l'inhibition de la régulation des lymphocytes Treg. Il y a donc rupture de la tolérance aux antigènes du soi via la sélection de lymphocytes T naifs autoréactifs.

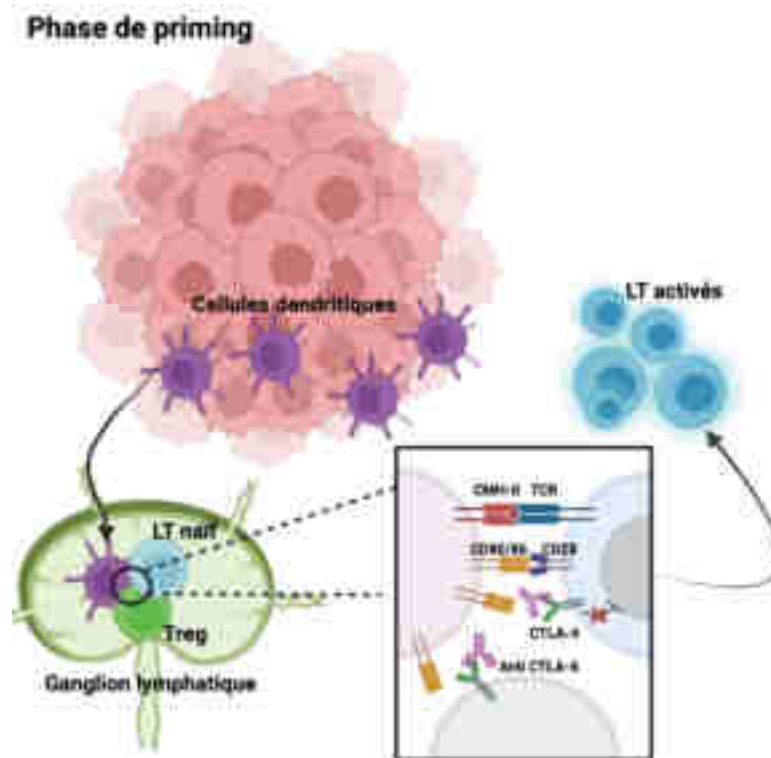


Figure 7 : Mécanisme d'action des anti CTLA-4.

I-3-2-3) Immunothérapies futures

La course à de nouvelles immunothérapies bat son plein et a pour objectif de déterminer les meilleures associations d'inhibiteurs de points de contrôle ou encore de tester de nouvelles cibles. Certains laboratoires continuent de développer de nouveaux anti CTLA-4 ou anti PD-1. Par exemple, le spartalizumab (anti PD-1) est à l'étude dans une phase II en association du capmatinib dans la prise en charge d'adénocarcinomes œsogastriques avancés. Il a également été évalué dans une étude de phase III dans la prise en charge de mélanomes de stade IIIc ou IV en association du dabrafénib et du tramétinib. Cette stratégie n'a pas montré de bénéfices significatifs quant au critère de jugement principal, la survie sans progression [47]. Le quavonlimab et le tremelimumab sont deux nouveaux anti CTLA-4. Ce premier a été testé dans une étude de phase I dans le cancer du poumon en

association du pembrolizumab [48]. Il est également en cours d'évaluation dans une étude de phase II dans le cancer du côlon dMMR/MSI en association du pembrolizumab [49]. Le tremelimumab a, quant à lui, été testé dans de plus nombreuses pathologies (CBNPC, CBPC, mésothéliomes, cancers épidermoïdes de la tête et du cou, cancers pancréatiques, colorectaux, gastriques ou encore urothéliaux) [50] avec des résultats mitigés. En France, ce médicament a été approuvé récemment. Bien que les anti CTLA-4 et les anti PD-1/PD-L1 ont révolutionné la prise en charge des cancers, seule une faible proportion de patients y répondent. De plus, l'incidence d'effets indésirables graves est relativement élevée chez ces patients répondeurs [51-53] motivant les scientifiques à rechercher de nouvelles cibles plus sûres.

T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) est un PCI exprimé sur les lymphocytes NK, Treg et T CD8. Il possède un profil de sécurité intéressant puisque des souris knockout ne présentent pas spontanément d'auto immunité [54] contrairement aux souris knockout pour CTLA-4. TIGIT inhibe de façon compétitive la liaison de CD226 à CD155 et donc l'activation des cellules T et NK. Les CPA, comme les DC, produisent de l'IL-10 qui inhibe les cellules T. Il y a également une diminution de la production d'IL-12. Enfin, l'interaction de TIGIT avec les cellules cancéreuses renforce les fonctions immunosuppressives des Tregs qui vont sécréter de l'IL-10 (figure 8). CD155 peut être surexprimé dans les cancers d'origine épithéliale comme le CBNPC ou le cancer colorectal [55] et semblerait être un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein [56]. Un autre ligand de TIGIT, la nectin 4, semble également surexprimé dans plusieurs cancers solides [57]. TIGIT est lui-même surexprimé par les lymphocytes T CD8, T CD4 et NK du microenvironnement tumoral et ce de façon parallèle à PD-1 [58-61]. Ainsi, plusieurs anticorps monoclonaux ciblant TIGIT ont été développés avec des résultats intéressants chez la souris [62]. L'utilisation d'anti TIGIT permet donc de réduire la proportion de Treg sans modifier celle des T helper, T CD8 et cellules NK [63] majorant la réponse immunitaire antitumorale. En juin 2020, déjà 15 anticorps anti TIGIT étaient en cours d'évaluation [64] dont le tiragolumab, le vibostolimab, l'ociperlimab, le domvanalimab ou encore le BMS-986207. Ils sont tous évalués dans des cancers principalement solides localement avancés ou métastatiques comme le cancer du poumon, le glioblastome, le cancer de l'œsophage ou le mélanome, seuls ou en association d'un anti PD-1/PD-L1 [64].

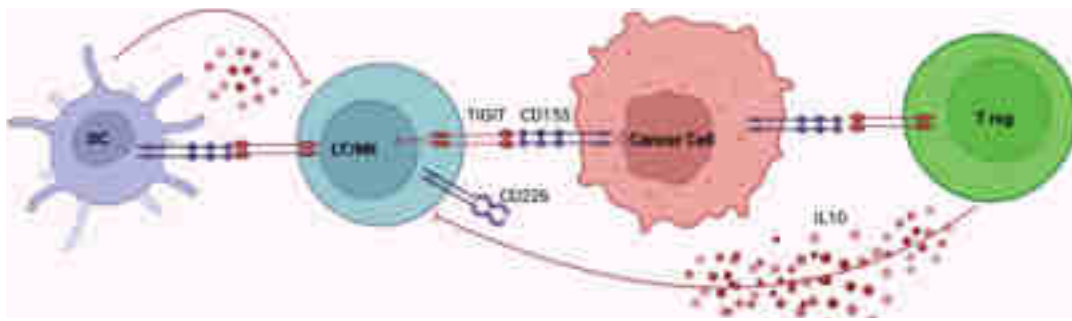


Figure 8 : Régulation de la réponse immunitaire par TIGIT.

NKG2A appartient à la superfamille des lectines de type C et est exprimé par les lymphocytes NK et T CD8 sous forme d'hétérodimère avec CD94. Son ligand est une molécule de CMH-I : HLA-E. La présentation de peptide antigénique par HLA-E à NKG2A entraîne la phosphorylation des domaines ITIM et le recrutement de SHP-1 et 2, inhibant ainsi les signaux activateurs (figure 9) [65]. Une surexpression d'HLA-E peut être retrouvée dans certains cancers solides ou hématologiques [66-72] et est de mauvais pronostic [73-81]. NKG2A peut être surexprimé par les lymphocytes infiltrants la tumeur [75, 82, 83] et est associé à un mauvais pronostic dans le cancer colorectal, de l'ovaire ou du foie [74, 81]. L'axe HLA-E/NKG2A contribuerait à l'échappement immunitaire des cancers. En effet, dans une étude portant sur le cancer du col de l'utérus, les chercheurs ont pu montrer que les cellules cancéreuses pouvaient induire l'expression de NKG2A chez les lymphocytes T CD8 via une voie impliquant l'IL-15 [84]. Suite à cette étude et à d'autres publications [85-87], le blocage de la voie NKG2A semblait prometteur et le monalizumab fut développé. Cependant, son utilisation en monothérapie se révéla décevante [82, 88, 89]. Le monalizumab reste toutefois intéressant en association à d'autres inhibiteurs de points de contrôle (anti PD-1 ou PD-L1) [88, 90] ou d'autres thérapies ciblées, comme le cetuximab [91].

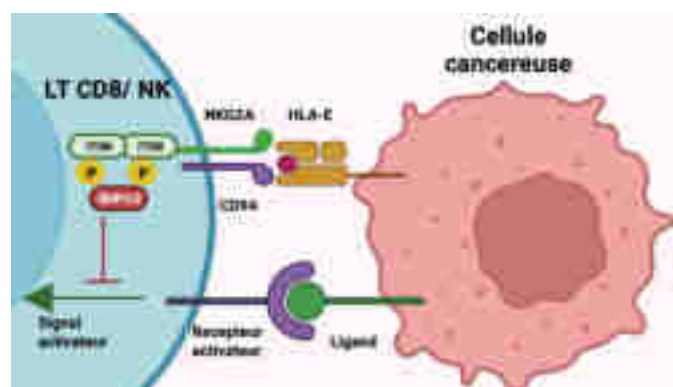


Figure 9 : Rôle de NKG2A dans la réponse antitumorale par un lymphocyte T CD8 ou NK.

Lymphocyte activation gene-3 ou LAG-3 (CD223) est un PCI faisant partie de la super famille des immunoglobulines, découvert dans les années 90 par une équipe française [92]. LAG-3 est co-localisé avec CD8, CD3 ou CD4. Au niveau du domaine transmembranaire, une métalloprotéase (ADAM 10/17) régule les fonctions de LAG-3 [93, 94]. Ce PCI est exprimé par les cellules T activées (CD8, CD4 et Treg) après stimulation antigénique prolongée. Il peut être également exprimé par les lymphocytes NK et B mais aussi par les cellules dendritiques. LAG-3 joue un rôle inhibiteur des fonctions effectrices des lymphocytes T CD8 et CD4 [95] et majore le rôle régulateur des Treg [96-98]. 4 ligands présents dans le microenvironnement tumoral peuvent se lier à LAG-3 : la Galectine 3, le CMH II, le fibrinogen like protein 1 (FGL1) et LSECtin (hepatic sinusoid endothelial cell lectine). Le CMH II représente le ligand principal de ce PCI du fait de l'homologie de structure de LAG-3 avec le CD4 [99]. Par ailleurs, le CMH II à une affinité 100x supérieurs pour LAG-3 face au CD4 et ce qui permettrait donc d'inhiber ces lymphocytes [100, 101]. La galectine 3 est exprimée dans le microenvironnement tumoral ou par les cellules tumorales elles-mêmes pouvant ainsi moduler la réponse spécifique antitumorale [102]. Ce ligand, par son interaction avec LAG-3 peut inhiber la sécrétion d'interféron (IFN) gamma par les LT CD8 [103]. LSECtin est exprimé par le foie [104] et par les cellules de mélanome. Son interaction avec LAG-3 entraine une prolifération tumorale par inhibition de la réponse LT [105]. FGL-1 permet également l'échappement tumoral [106]. Les interactions ligands/LAG-3 connues sont représentées de façon simplifiée sur la figure 10. Dans de nombreux cancers (CBNPC, cancers de la vessie, cancer rénal à cellule claire ou carcinome hépatocellulaire), la surexpression de LAG-3 est de mauvais pronostic tandis que dans le mélanome, sa surexpression est de bon pronostic [107]. Le relatlimab a été un des premiers anticorps développés ciblant LAG-3 mais a montré une faible efficacité seul. Ainsi, il est retrouvé le plus souvent en association d'anti CTLA-4 ou d'anti PD-1 [108]. D'autres anticorps comme le tebotelimab, le favezilimab, l'ieramilimab, le fianlimab et bien d'autres ainsi que des anticorps bispécifiques sont en cours de d'essais portant majoritairement sur le traitement de cancers solides avancés ou métastatiques.

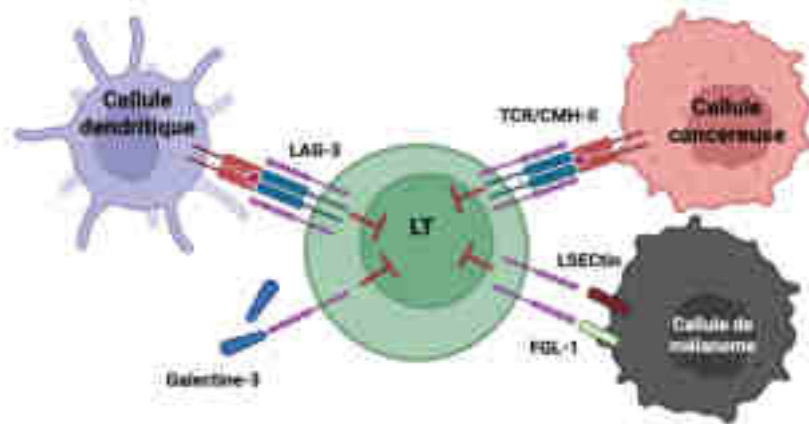


Figure 10 : Schéma simplifié du rôle de LAG-3 dans l'échappement tumoral.

Tim-3 (T cell immunoglobulin and mucin containing protein-3) ou CD366 est une molécule de costimulation inhibitrice transmembranaire composée d'une partie extracellulaire de type domaine variable d'immunoglobuline fusionné à un domaine mucine. La partie intracytoplasmique contient des résidus tyrosines, qui après phosphorylation permettent la transduction du signal [109]. Tim-3 est exprimé par les LT activés ou mémoires (LT CD4, CD8 et Treg). Tim-3 est aussi retrouvé sur les NK, les monocytes, macrophages, les cellules dendritiques et les cellules myéloïdes suppressives [110]. Parmi ses ligands, la galectine-9, une protéine soluble, permet la régulation des LT CD8, des LT CD4 Th1 (induit leurs apoptose) et Th17 [111, 112]. Cette protéine est produite par les mastocytes, les LB, les macrophages, les fibroblastes et cellules tumorales [113]. La production de galectine-9 semble majorée par la sécrétion d'IFN γ [114]. Tim-3 exprimé par les cellules dendritiques peuvent aussi reconnaître la phosphatidylsérine (PtdSer) et HMGB1 (High mobility group protein B1). PtdSer est présenté par les cellules apoptotiques. Sa liaison à Tim-3 participerait à l'internalisation des corps apoptotiques ainsi qu'à la présentation croisée par les cellules dendritiques [115]. HMGB1 permet le transport des acides nucléiques vers les endosomes via sa liaison à RAGE ou TLR4 ce qui permet la mise en place de la réponse immunitaire d'abord innée. Il s'agit d'un DAMP (damage associated molecular pattern). Tim-3 peut sequestrer HMGB1 inhibe l'activation de la cellule dendritique [116]. Ceacam-1 (carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1) est une molécule d'adhérence exprimée sur les LT épuisés peut se lier à TIM-3. Cet hétéromère permet de transmettre un signal intracellulaire inhibiteur et induit une immunotolérance [117]. Le mécanisme d'action de Tim-3 est explicité par la figure 11. Plusieurs anticorps anti Tim-3 de type IgG1/4 ou bispécifiques sont en cours

d'évaluation dans plusieurs essais de phase I et II. Ceux-ci sont utilisés en monothérapie ou en association d'un anti PD-1 dans la prise en charge de cancers solides [116].

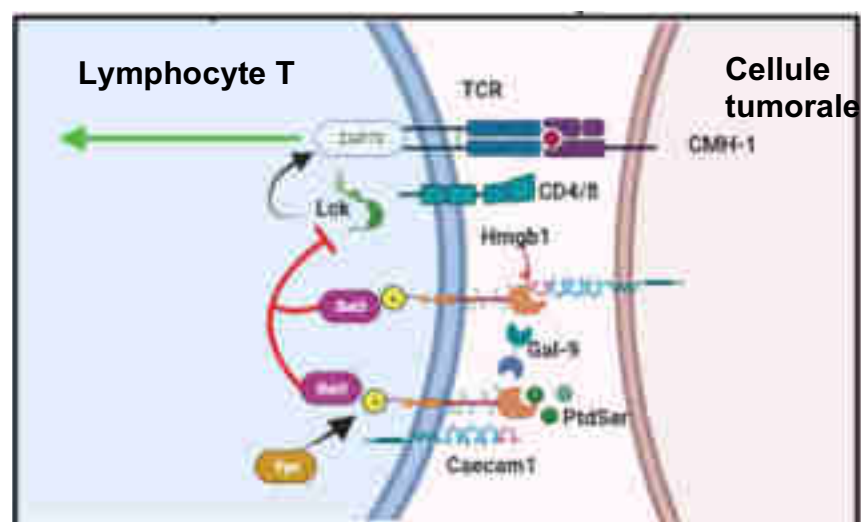


Figure 11: Mécanisme d'action de Tim-3 au niveau d'un lymphocyte T. Lors de la reconnaissance peptidique entre le CMH et le TCR, Lck phosphoryle la sous unité CD3 ζ entraînant le recrutement de ZAP70. Ce recrutement entraîne une cascade promouvant la survie et la prolifération de la cellule T. Lorsqu'un ligand de Tim-3 se lie à ce PCI, Bat3 est déplacé de la partie intracellulaire de Tim-3 recrutant ainsi une phosphatase qui inactive Lck et donc réduit la signalisation du TCR [116].

VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation) ou PD-1H, fait partie de la famille B7 et est un PCI. Il joue un rôle complexe puisqu'il peut être à la fois récepteur et ligand [118-120]. VISTA peut se lier à PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1) et VSIG3 (V-set and Ig domain-containing 3) [118, 121]. L'interaction VISTA/VSIG3 se réalise à pH physiologique tandis que l'interaction VISTA/PSGL-1 sur les lymphocytes T est favorisée par un pH acide, retrouvé dans le microenvironnement tumoral. Ces deux interactions conduisent à l'inhibition des fonctions antitumorales des LT [118, 121]. La complexité du rôle immunitaire de VISTA et de ses interactions est représenté par la figure 12. De manière générale VISTA est exprimé par les macrophages, les cellules myéloïdes suppressives, les lymphocytes intratumoraux mais aussi les cellules cancéreuses [122]. L'expression de VISTA au sein des tumeurs est corrélée aux régions les plus hypoxiques. En effet, HIF-1 (Hypoxia inductible factor 1) peut entraîner la surexpression de VISTA [123]. Ce PCI serait possiblement impliqué dans la résistance aux anti PD-1/PD-L1. En effet, une surexpression de VISTA est

retrouvée après traitement par anti PD-1 ou anti CTLA-4 [124]. Le ciblage concomitant de VISTA et de PD-1 semblerait donc être une approche intéressante pour réduire le taux de résistance aux ICI. Plusieurs anti VISTA ou d'anti IGSF11 (aussi appelés VSIG-3) sont à l'étude. Il s'agit de vaccin polypeptidique, de petites molécules ou d'anticorps [125].

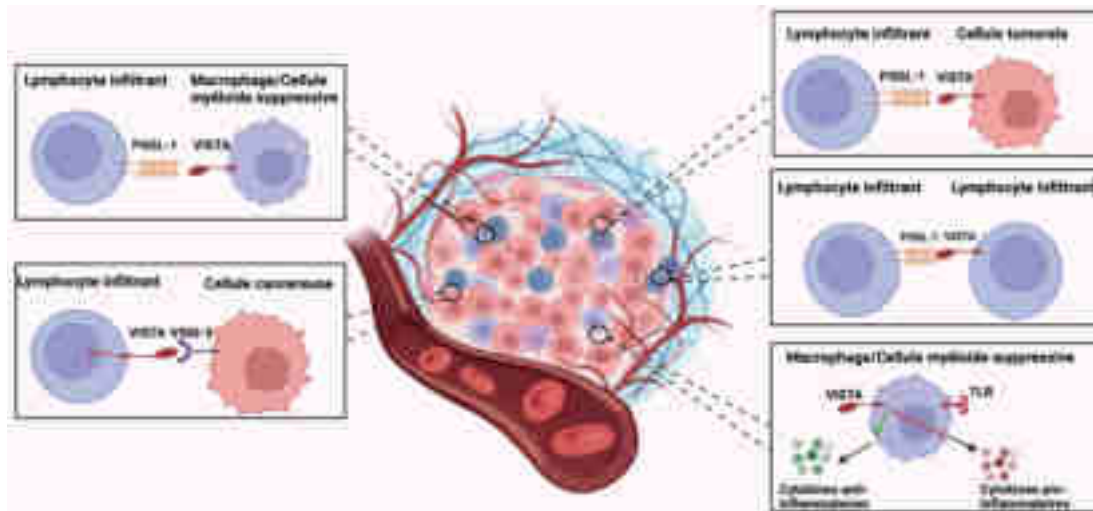


Figure 12 : Rôle de VISTA dans l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale.

Le rôle de KIR a déjà été développé dans la partie « rappels immunologiques » page 12. C'est en considérant cette activité inhibitrice de KIR sur les lymphocytes NK que le le lirilumab a été développé, montrant cependant des résultats décevants [126, 127].

Bien que les anticorps monoclonaux aient révolutionné la prise en charge de nombreux cancers et aient amélioré de façon significative leurs pronostics, il existe plusieurs limites à ces molécules. En effet, il est difficile pour des macromolécules telles que les anticorps de diffuser de façon importante et en concentration efficace dans l'intégralité du tissu tumoral [128]. Les anticorps monoclonaux restent tout de même possiblement immunogènes, pouvant entraîner une réponse anti-ICI et donc une résistance [129]. De plus, il s'agit de molécules coûteuses, difficile à produire avec une logistique complexe pour les laboratoires et une stabilité faible en solution. A cause de ces limites, les industriels se dirigent vers la production de « petites molécules » de type peptides ou nanopeptides dont l'objectif est d'inhiber la liaison entre PD-1 et PD-L1. Certaines molécules ciblent l'expression de PD-L1, tandis que d'autres ciblent la dégradation de PD-L1 (figure 12) [130]. La majorité de ces molécules sont en phase préclinique mais il s'agirait d'une avancée importante

puisqu'améliorant le confort du patient. En effet, certaines de ces molécules pourraient être administrées *per os*.

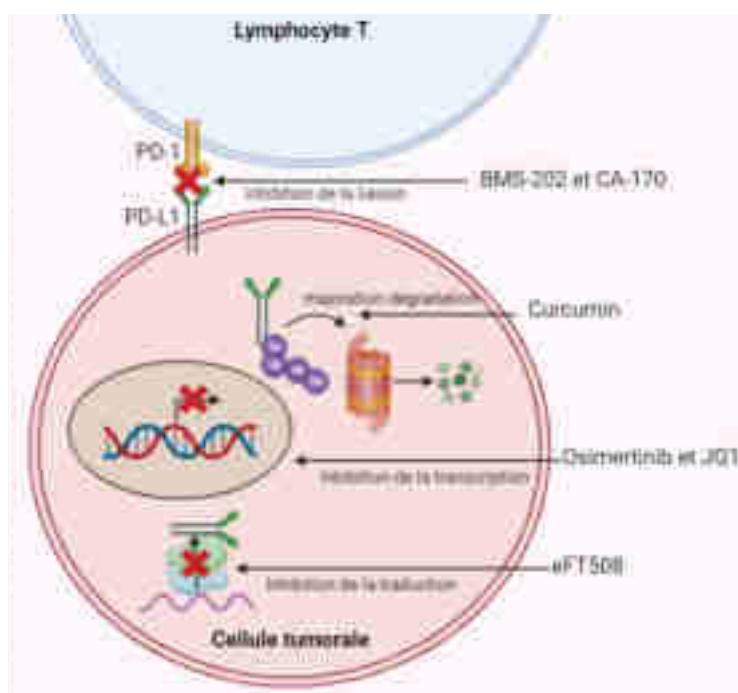


Figure 13 : Cibles des petites molécules anti PD-1/PD-L1.

Tout l'intérêt de ces nouvelles immunothérapies sera de les associer afin de trouver les combinaisons les plus intéressantes pour améliorer le nombre de patients répondeurs, et la durée de la réponse, tout en essayant de ne pas majorer les effets indésirables immuno induits.

I-4) Effets indésirables et prise en charge

Malgré les bénéfices cliniques incontestables des ICIs, ceux-ci ne sont pas dénués d'effets indésirables. En effet, la suppression de la liaison avec PD-L1 ou CTLA-4 permet une reprise de l'immunité antitumorale mais également l'activation de lymphocytes auto-réactifs. Ces effets indésirables immuno-induits peuvent toucher n'importe quel organe ou système mais sont prédominants aux niveaux digestif, dermatologique, hépatique, endocrine et pulmonaire. L'incidence de ces EIs est variable en fonction du mécanisme d'action et de la dose de l'ICI administré. De manière générale, les anti PD-1/PD-L1 sont moins pourvoyeurs d'EIs tous grades confondus *versus* les anti CTLA-4 seuls ou en combinaison [131]. Le délai d'apparition de ces EIs auto-immuns est variable et comprend des réactions précoces en quelques

jours, jusqu'à des apparitions retardées de 26 semaines après l'arrêt de l'ICI. Le délai médian est de 40 jours [131]. Bien que la prise en charge varie également en fonction du système affecté, le traitement par ICIs doit être poursuivi en cas de toxicité de grade 1 selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (à l'exception de certaines toxicités neurologiques, hématologiques ou cardiaques) et associé à une surveillance étroite du patient. L'ICI peut être suspendu pour la majorité des toxicités de grade 2 (associé ou non à une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/j) en envisageant de réintroduire l'immunothérapie après amélioration de la symptomatologie (retour au grade 1). Les toxicités de grade 3 justifient généralement la suspension des ICIs et l'instauration d'une corticothérapie parfois haute dose (1 à 2 mg/kg/j pouvant aller jusqu'à 1g de méthylprednisolone par jour). Certains cas réfractaires peuvent nécessiter un autre traitement immunosuppresseur (mycophenolate, infliximab, tocilizumab, vedolizumab, ...). En général, l'arrêt définitif des ICIs est recommandé en cas de toxicité de grade 4, sauf en cas d'endocrinopathies contrôlées par substitution hormonale [132, 133].

I-4-1) Toxicités cutanées

Les atteintes cutanées sont les plus fréquents EIs immuno-induits (plus de 50%) mais sont peu sévères (moins 5% de grade 3) [132, 133]. Ces atteintes cutanées apparaissent dans les 4 à 6 premières semaines de traitement et sont volontiers plus rapportées chez des patients atteints de mélanomes ou de CBNPC [132, 133]. Elles sont plus ou moins associées à un prurit, tandis que parfois, le prurit reste le seul signe clinique d'une toxicité cutanée iatrogène. Leurs manifestations cliniques sont très hétérogènes. Le rash maculopapuleux reste la forme la plus retrouvée mais n'est pas spécifique d'une atteinte auto-immune. En revanche d'autres tableaux orientent le clinicien vers une pathologie immuno-induite comme un psoriasis, une réaction lichenoïde ou encore une dermatose bulleuse. Les éruptions lichenoïdes quant à elles sont plus fréquentes sous anti PD-1 comparativement aux anti CTLA-4. Les ICIs peuvent induire soit des cas de psoriasis *de novo* ou induire une poussée de la maladie. Il peut être retrouvé des sarcoïdoses ou granulomatoses au niveau des ganglions lymphatiques médiastinaux mais aussi au niveau cutané pouvant parfois faire craindre à tort à des métastases sous cutanées. Un vitiligo cutané ou des cheveux est également décrit majoritairement chez des patients mélanomateux (5-25% des cas), mais est d'apparition relativement longue (plusieurs mois post initiation

de l'immunothérapie). Des alopecies sont également observées. Certaines réactions plus graves ont été rapportées : syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson, syndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), pustulose exanthématique aigue généralisée, vascularite cutanée, syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum, ... [132, 133].

I-4-2) Endocrinopathies

Les endocrinopathies sont des EIs fréquents des ICIs. L'immunothérapie peut être poursuivie dans la grande majorité des cas, l'administration de corticoïdes haute dose est très rare et le déficit endocrine persiste au long cours nécessitant la mise en place de traitements de suppléances.

I-4-2-1) Atteintes thyroïdiennes

Les hypothyroïdies sont les endocrinopathies les plus fréquentes. Elles concernent entre 6 et 9% des patients traités par anti PD-1/PD-L1, 4% des patients traités par anti CTLA-4 et environ 16% des patients traités par anti CTLA-4 et anti PD-(L)1 concomitamment [132, 133]. Ces hypothyroïdies surviennent dans la majorité des cas aux alentours de 3 mois de traitement bien que leur apparition puisse être à tout moment du traitement (entre 1.5 à 130 semaines). Elles peuvent également être précédées d'une phase d'hyperthyroïdie volontiers subclinique (60% des hyperthyroïdies) [132, 133]. Les hyperthyroïdies sont moins fréquentes et sont rapportées chez 2 à 5% des patients en monothérapie et chez 10% des patients lors de bithérapies. Seulement 40% des patients atteints d'une hyperthyroïdie présenteront une thyrotoxicose symptomatique [132, 133]. En cas d'hypothyroïdie symptomatique, l'ICI peut être maintenu et de la thyroxine à raison de 0,5-1,5µg/kg sera initiée.

I-4-2-2) Atteintes pituitaires

Les hypophysites immuno-induites représentent 1% des patients traités par anti PD-1 (temps médian de survenue de 6 mois), 2 à 6% des patients traités par anti CTLA-4 dans un délai d'environ 3-4 mois de traitement, et près de 10% des patients traités par anti PD-(L)1 concomitamment à un anti CTLA-4 [132, 133]. La prise en charge repose sur une supplémentation par hydrocortisone (10-20mg) +/- thyroxine. Une corticothérapie sera indiquée pour les grades 2 (prednisone 0,5-1mg/kg/j) à 4

(methylprednisone 1mg/kg). En cas de grade 1 l'ICI sera poursuivi tandis qu'en cas de grade 2 ou plus l'ICI sera suspendu.

I-4-2-3) Diabète

L'apparition d'un diabète sucré résulte de la destruction des ilots de Langerhans via une réaction auto-immune entraînant une insulino-pénie et donc une insulino-dépendance au long court. L'effet indésirable est relativement rare : il n'est retrouvé que chez 1 à 2% des patients traités par ICIs. Le délai médian de survenue est de 4.5 cycles tandis qu'il est de 2.7 cycles lors de combinaison d'anti PD-(L)1 et d'anti CTLA-4 [132]. Il existerait d'ailleurs une susceptibilité génétique à développer cet effet indésirable (HLA-DR4 serait associé avec l'incidence de diabète immuno-induit par les ICIs [134]). La prise en charge thérapeutique repose sur l'administration d'insuline. L'ICI peut être poursuivi en cas de toxicité de grade 1 et pourra être suspendu en cas de grades supérieurs le temps de contrôler les glycémies du patient [132].

I-4-2-4) Insuffisance surrénalienne

L'insuffisance surrénalienne primaire représente une urgence thérapeutique et a comme principal diagnostic différentiel l'insuffisance corticotrope secondaire (lors d'hypophysite). L'incidence de cet EI est de 1 à 2% lors de monothérapie contre 5 à 8% lors de combinaison [132]. Le délai médian de survenue est de 4 mois mais varie entre quelques jours à plus de 12 mois post administration de la première dose d'ICI. La conduite thérapeutique d'un EI de grade 1 repose sur une supplémentation en hydrocortisone (15-20mg/j) tout en poursuivant l'ICI. Pour un grade 2, la prise en charge est identique mais l'hydrocortisone sera débutée à plus haute dose (30-50mg). Pour un grade 3 et 4, l'ICI sera suspendu dans un premier temps puis réintroduit lorsque le patient sera stable. Le traitement d'attaque sera l'hydrocortisone IV 50-100mg 4x/j ou de la dexaméthasone (puis dose de maintenance après 5-7j), en association d'une hydratation adéquat et d'un traitement d'un éventuel sepsis [133].

I-4-3) Hépatotoxicité

Les hépatites associées aux ICIs sont retrouvées chez 5 à 10% des patients traités par monothérapie (dont 1 à 2% de grade 3) et 25 à 30% des patients traités concomitamment par anti PD-(L)1 et anti CTLA-4 (dont 15% de grade 3) [133]. Le délai des atteintes hépatique est compris entre 6 et 12 semaines post initiation de l'ICI

[132]. Avec une prise en charge adaptée il faut environ 4 à 6 semaines pour une rémission complète de l'hépatite [133]. Vu la fréquence de cet EI, les patients sous ICI doivent réaliser un bilan hépatique comprenant transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine avant chaque cycle d'immunothérapie.

I-4-4) Toxicité pancréatique

On retrouve une toxicité pancréatique chez environ 4% des patients. Il semblerait que cet effet indésirable immuno-induit soit plus fréquent chez des patients traités par anti PD-(L)1 et anti CTLA-4 concomitant. Dans la majorité des cas, l'atteinte pancréatique est associée à d'autres EIs auto-immuns de type entérocolite (33% des cas) et hépatite (21% des cas) [133]. La clinique est variable allant d'une élévation asymptomatique de la lipase (plus de 2% des pancréatites immuno-induites) au tableau classique de pancréatite (<2% des patients). Une monothérapie par anti PD-(L)1 est souvent poursuivie sur une simple élévation de la lipase sans signe clinique et sans risque majeur de transformation en forme symptomatique. En revanche en cas de pancréatite aiguë sévère, le traitement par ICI doit être suspendu. Il est intéressant de noter que le rôle de la corticothérapie est toujours incertain [133].

I-4-5) Toxicités gastro-intestinales

Les EIs gastro-intestinaux sont divers et peuvent toucher l'ensemble du tractus gastro-intestinal. Les entérocolites sont les plus fréquentes de ces EIs. Elles surviennent environ 1 mois après les premières doses d'anti CTLA-4 et entre 2 et 4 mois pour les anti PD-(L)1. Après arrêt de l'immunothérapie une entérocolite peut survenir dans les deux mois pour un anti CTLA-4 et 1 an pour un anti PD-(L)1 chez 34% des patients [133]. Les diarrhées, tous grades confondus, sont présentes chez 35% des patients traités par anti CTLA-4, 10% pour un anti PD-(L)1 et 32% pour une combinaison. Les colites chez les patients traités par anti CTLA-4, anti PD-(L)1 ou combinaison représentent 10%, 1% et 15% respectivement [133]. Les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin présentent plus d'EIs gastro-intestinaux puisqu'environ 40% de ces patients présenteront une poussée dont 20% un grade modéré ou sévère [135]. A partir du grade 2, la prise en charge repose sur une corticothérapie. En cas de corticorésistance, l'infliximab ou le vedolizumab sont des traitements de choix. Cependant, 11% des colites sont réfractaires à l'infliximab [133]. En cas d'échec un switch vers le vedolizumab ou majoration des doses d'infliximab est

possible. Les alternatives reposent sur la transplantation de microbiote fécal, l'ustekinumab, le tofacitinib, la photophérèse voire la colectomie [133].

Plusieurs cas de colites microcytaires ont également été rapportés. Deux formes sont majoritaires et sont représentées par les colites lymphocytaires et les colites collagéniques. Celles-ci peuvent survenir sous traitement par anti CTLA-4 ou anti PD-(L)1 et entraîne une diarrhée chronique [133].

Il existe également des atteintes du tractus gastro intestinal supérieur. Ces EIs sont bien plus rares que les entérocolites. Les ICIs peuvent donc entraîner une inflammation de la cavité orale type stomatite, une œsophagite, une duodénite et une gastrite. Il est d'ailleurs rapporté un état inflammatoire du duodénum et/ou de l'estomac chez 50 à 75% des patients présentant un EI gastro-intestinal immuno-induit.

D'autres atteintes gastro intestinales ont été rapportées. Il s'agit de fissures et fistules anales ainsi quelques case reports montrant une neuropathie du système nerveux entérique sous ipilimumab [136, 137].

I-4-6) Toxicités pulmonaires

Les atteintes pulmonaires sont majoritairement représentées par les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Cependant, d'autres entités plus rares sont retrouvées dans la littérature comme par exemple les bronchiolites ou encore les sarcoïdoses [133]. Le délai médian de survenu des PID est de 34 semaines mais peut survenir à partir 1,5 semaines ou être retardé jusqu'à 127 semaines [132]. Cette toxicité, tous grades confondus représente 4% des patients traités par anti PD-1, 2% des patients traités par anti PD-L1 et moins de 1% de ceux traités par anti CTLA-4. Cependant l'incidence est plus importante lors de traitements concomitants par anti PD-(L)1 et anti CTLA-4 et peut monter jusqu'à 10% des patients [133]. Il semblerait exister certains facteurs de risques de survenue de PID comme la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [133]. Les antécédents d'exposition tabagique, de radiothérapie thoracique ou encore une histologie squameuse seraient également associés à un surrisque de pneumopathies [138] mais ces données sont toujours discutées.

I-4-7) Affections rhumatologiques

Les EIs immuno-induits rhumatismaux et musculo-squelettiques surviennent chez environ 10% des patients traités par ICIs. Le délai médian de survenue est de

38 semaines (1 à 127 semaines). Ces EIs sont retrouvés chez les patients traités par anti CTLA-4 mais sont volontiers plus fréquents avec les anti PD-(L)1 ou lors de combinaisons [132]. Parmi eux, les myalgies et les arthralgies sont les plus fréquents et représentent 2 à 20% et 1 à 43% respectivement selon les études [133]. Les arthrites et les polymyalgies rhumatismales sont retrouvées chez 5 à 10% des patients tandis que les myosites, plus rares, sont retrouvées chez 1% des malades sous ICI. Le délai de survenue des myosites est d'environ 4 semaines après le début du traitement [133]. Cet EI est relativement grave et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient du fait de l'atteinte des muscles respiratoires voire d'une myocardite associée. La prise en charge des arthrites ou polymyalgies rhumatismales repose sur une antalgie et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas de grade 2, une prise en charge par prednisone 10-20mg/j pourra être débutée (ou 0.5mg/kg si absence d'amélioration). S'il s'agit d'une mono ou d'une oligoarthritis, les corticoïdes intra articulaires sont à envisager. En cas d'absence de réponse le clinicien devra envisager l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine ou le méthotrexate (anti IL-6 ou TNF α si pas d'amélioration). En cas de grade 3, la prise en charge est identique mais à la différence des grades 1 et 2, l'ICI sera suspendu. Enfin, en cas de grade 4, un anti IL-6 sera débuté. La prise en charge des myosites de grades 2 repose sur une suspension immédiate de l'ICI, d'un traitement par prednisone 0,5-1mg/kg/j. En cas de non réponse il existe plusieurs alternatives thérapeutiques : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate, tacrolimus, anti IL-6, anti TNF alpha si (fasciite). Pour les grades 3-4 la thérapeutique repose sur l'administration de prednisone 0.5-1mg/kg/j après bolus de methylprednisolone 2mg/kg IV +/- IgIV, échange plasmatique si mise en jeu du pronostic vital [133].

I-4-8) Toxicités neurologiques

Les effets indésirables neurologiques immuno-induits sont considérés comme rares (incidence de 1-5%) mais relativement graves puisqu'ils représentent, avec les EIs cardiovasculaires, le plus fort taux de mortalité par EI immuno-induits [133, 139]. Leur délai de survenue est de 6 à 13 semaines [133]. Ces EIs peuvent être centraux (myélite, encéphalite et méningite aseptiques), ou périphériques (myasthénie, myosite, neuropathies périphériques et neuropathies crâniennes). Ces derniers sont d'ailleurs trois fois plus fréquents [133, 139] et les atteintes neuromusculaires représentent environ 50% des cas [133]. Les myasthénies (myasthenia gravis) sont

une complication redoutable du fait d'une atteinte possible des muscles respiratoires entraînant une insuffisance respiratoire aiguë. Les muscles atteints sont multiples (muscles d'innervation bulbaire, muscles proximaux, ...) mais concerne dans 50% des cas une première atteinte oculaire. Il est intéressant de noter que les myosites peuvent également provoquer une symptomatologie proche de myasthénie. Une myocardite y est associée dans 25 à 40% des cas et doit être systématiquement recherchée [139]. Il semblerait d'ailleurs que les patients traités par anti PD-(L)1 et les patients âgés soient plus sujet aux myosites [139]. La prise en charge des EIs neuromusculaires de grades 1 repose sur une surveillance simple. L'ICI sera poursuivi. En cas de symptômes de myasthénie ; la pyridostigmine à raison de 30mg 3x/j jusqu'à 600 mg/j peut être débutée. Pour les grades 2, l'ICI sera suspendu et de la prednisolone initiée (0,5mg/kg/j). Pour les grades 3 et 4, l'ICI sera définitivement arrêté et le traitement médical reposera sur l'administration de méthyprednisolone 1-2mg/kg. L'administration d'Ig IV 2g/kg/j et/ou échange plasmatique sera envisageable si échec des corticoïdes après 7-14j, persistance des symptômes bulbaires ou progression rapide avec symptômes respiratoire ou myocardite. En cas de mise en jeu du pronostic vital le traitement reposera sur la méthylprednisolone 1g sur 3-5j (si échec : abatacept, mycophénolate ou tacrolimus) [133].

Les neuropathies périphériques sont également retrouvées chez les patients traités par ICIs, notamment par anti CTLA-4 [139]. Celles-ci se présentent le plus fréquemment comme une atteinte démyélinisante type polyneuropathie sensorimotrice pouvant rappeler un syndrome de Guillain Barré [133, 139]. L'incidence est faible et représente 0.2-0.4% des patients [134] avec un délai de survenue après première dose de 3-4 mois (formes plus retardées possibles) [139]. La prise en charge repose sur l'utilisation de corticoïdes voire d'immunoglobulines intraveineuses [133].

Les atteintes neurologiques centrales sont majoritairement portées par les encéphalites et les méningites. Le délai d'apparition est également de 3-4 mois. Les encéphalites sont surtout induites par les anti PD-(L)1. Celles-ci peuvent se présenter sous forme de méningoencéphalite, d'encéphalite limbique, de cérébélite ou encore d'encéphalite du tronc cérébral. Dans 37-55% des anticorps anti Hu ou Ma2 sont retrouvés et sont associés à un pronostic plus sombre [139]. Les méningites quant à elles sont majoritairement retrouvées chez les patients traités par anti CTLA-4. Leur prise en charge repose sur une corticothérapie par méthylprednisolone 1-2mg/kg/j,

plus ou moins associée un traitement empirique de la méningite infectieuse. En cas d'échec, la corticothérapie peut être majorée à 1g/j pendant 3j. En cas de non réponse la plasmaphérèse est une alternative [133, 139].

D'autres effets neurologiques sont possibles ou suspectés. A titre d'exemple plusieurs case reports ont rapporté des poussées de sclérose en plaque induites par des ICIs chez des patients stabilisés [140-142]. Ces données doivent être confirmées par des études de cohortes sur de plus larges populations. Il s'agit tout de même d'une hypothèse probable puisque que PD-L1 est exprimé par la microglie et les cellules endothéliales réduisant ainsi la neuroinflammation [143]. De plus, une mutation du gène codant pour CTLA-4 pourrait être associée avec une survenue de sclérose en plaque [144].

I-4-9) Toxicités cardiovasculaires

Les atteintes cardiovasculaires représentent un large éventail de tableaux cliniques. En effet, on peut retrouver des myocardites, péricardites, des troubles du rythme (arythmies ventriculaires ou atriales), des troubles de la conduction, des syndromes de Takotsubo, syndromes coronaires aigus, des insuffisances cardiaques et vascularites [133]. La majorité des EIs cardiovasculaires immuno-induits surviennent dans les 4 premiers cycles de l'immunothérapie. En revanche, les insuffisances cardiaques sont plus retardées et commence à être rapportées après 3 mois de traitement ; bien que la majorité surviennent après 6 mois [133]. La prévalence des toxicités cardiovasculaires représente environ 5% des patients. Les myocardites sont rares (<1%) mais sont de pronostic redoutable (mortalité d'environ 50%) en particulier lorsqu'elles sont associées à une atteinte des muscles respiratoires. En cas de suspicion de myocardite, l'ICI doit être suspendu jusqu'à confirmation diagnostic. La prise en charge repose sur la mise en place d'une corticothérapie par methylprednisolone 500-1000mg/j durant 3 jours. A l'issue de ces 3 jours la myocardite sera classée en :

- Myocardite non compliquée : réduction des troponines de 50% par rapport à la valeur la plus haute, pas d'insuffisance cardiaque/bloc complet/arythmies à la fin des 3 jours de traitement par corticoïdes
- Myocardite compliquée : résistance aux corticoïdes (majoration des troponines ou diminution de moins de 50%) ou instabilité hémodynamique.

En cas de myocardite non compliquée, la dose de corticoïde pourra être convertie en prednisolone orale à 1mg/kg/j sans dépasser 80mg/j avec une décroissance progressive de 10mg/semaine. Dans la majorité de ces cas l'ICI, sera arrêté définitivement bien qu'un rechallenge reste une option. Si la myocardite est considérée comme compliquée, la corticothérapie doit être poursuivie et un traitement immunosuppresseur doit être ajouté (tocilizumab ou mycophénolate) [133]. Cependant l'abatacept (agoniste du CTLA-4) a montré un intérêt particulier chez les patients résistants aux corticoïdes [145]. Celui-ci peut être plus ou moins associé au ruxolitinib, un inhibiteur de JAK (Janus kinase), réduisant l'activation lymphocytaire T et possiblement l'expression macrophagique du CD86 [146, 147] avec des résultats tout à fait satisfaisants [148].

I-4-10) Toxicité rénale

L'incidence des atteintes rénale est de 2-7% et est plus fréquente en cas d'association entre un anti PD-(L)1 et un anti CTLA-4 [133]. La néphrite interstitielle est l'entité la plus fréquente et est retrouvée dans 80-90% des cas suivie des atteintes tubulaires (29%) et des atteintes glomérulaires (8%). Ces différentes toxicités peuvent être concomitantes chez un même patient. Le délai médian de survenue est de 3-4 mois [133] mais peut survenir jusqu'à 21 semaines [132]. En cas de survenue, toutes autres étiologies doivent être exclues avant de suspecter l'ICI et toutes molécules néphrotoxiques doivent être suspendues. Une corticothérapie à 1mg/kg équivalent prednisone doit être débutée [133].

I-4-11) Effets indésirables hématologiques

Les toxicités hématologiques représentent moins de 5% des patients. Le délai médian de survenu pour une monothérapie est de 25 semaines tandis qu'elle est de 12 semaines pour un combo. Par ailleurs la gravité semble également plus importante lors de traitement concomitant puisqu'il est estimé que plus de 90% des atteintes hématologiques sont gradées comme grade 3 ou plus selon l'échelle CTCAE 5.0 [133]. Toute cytopénie peut être retrouvée. Des cas de purpura thrombotiques thrombocytopéniques, de syndromes hémolytiques et urémiques ou encore des troubles de l'hémostase acquis ont été rapportés [133]. La prise en charge repose essentiellement sur une suppléance par transfusion et/ou facteurs de croissances hématopoïétiques et corticoïdes systémiques (réponse dans 70% des cas). En cas d'échec, les IgIV ou des immunosuppresseurs (mycophénolate ou ciclosporine)

peuvent être administrés. Le rituximab est également une option thérapeutique [133]. Il est intéressant de noter que les thrombopénies répondent à un traitement par eltrombopag [149].

I-4-12) Hyperprogression

Les hyperprogression (HP), à ne pas confondre avec les pseudoprogessions qui résultent d'une majoration de la taille de la tumeur par infiltration lymphocytaire, correspondent à une augmentation de la masse tumorale par multiplication rapide des cellules cancéreuses après initiation d'un ICI. Plusieurs définitions ont été proposées dans la littérature scientifique et repose sur une progression selon RECIST (Reponse Evaluation Criteria in Solid Tumours) dès la première évaluation, d'une augmentation de 2 fois ou plus du TGR (Tumor Growth rate), un échec thérapeutique dans les deux mois et une majoration de la taille tumorale de plus de 50% [150]. De manière générale, la survenue d'effets indésirables immuno-induits est prédictif de réponse aux ICIs [151], cependant les HP sont corrélés à une diminution significative et précoce de la survie globale et sont donc de mauvais pronostic [150]. Par ailleurs, les études ayant testé un ICI seul *versus* chimiothérapie ont montré une surmortalité dans les 3 premiers mois de traitement par ICI [150]. Cette surmortalité est due aux HP, qui peut être réduite par l'adjonction d'une chimiothérapie anticancéreuse (figure 14) [152]. L'incidence des HP est d'environ 9% des patients [153] mais peut être plus élevée dans certains cancers comme les CBNPC (14%) [154] ou les cancers squameux de la tête et du cou (29%) [155]. Les mécanismes immunologiques de l'HP sont encore mal connus et la recherche de facteurs prédictifs est primordiale. Certains facteurs ont été proposés comme un âge>65ans [156], une charge métastatique élevée [154] et une amplification de MDM2 [157]. Le lien entre HP et mutation EGFR ou encore la charge mutationnelle n'est pas claire et nécessite des investigations plus poussées.

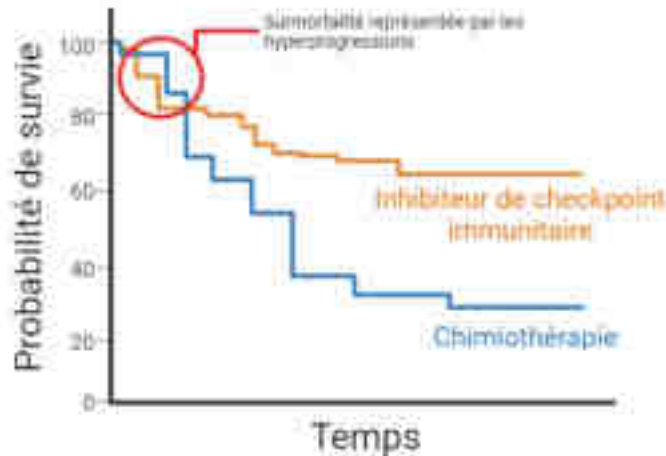


Figure 14 : Schéma de courbes de survie de patients traités par ICI seul ou chimiothérapie.

II) Facteurs influençant l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses

Malgré la révolution des immunothérapies anticancéreuses, le taux de réponse aux ICIs reste malheureusement de l'ordre de 20-30 % des patients atteints de cancers [158]. Ainsi les facteurs prédictifs de réponse ou de résistance doivent être identifiés afin d'améliorer la sélection des patients.

II-1) Micro environnement tumoral

II-1-1) Rôle de PD-L1

La recherche en immunohistochimie de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales permet de déterminer le TPS (% de cellules tumorales exprimant PD-L1) et le CPS (ratio du nombre de cellules tumorales et du microenvironnement tumoral exprimant PD-L1). Ainsi plus l'expression de PD-L1 est forte plus les chances de répondre aux ICIs sont élevées [159]. PD-L1 est donc à ce jour le marqueur le plus utilisé. Cependant l'expression de PD-L1 ne permet pas de prédire avec certitude la réponse ou la résistance au traitement. En effet certains patients n'exprimant pas ou peu PD-L1 ($\leq 1\%$) répondent favorablement et durablement à l'immunothérapie tandis que des patients exprimant PD-L1 à plus de 50% n'ont aucun bénéfice clinique de l'immunothérapie [160-163]. De plus, il existe une hétérogénéité tumorale de l'expression de PD-L1 entraînant soit de faux négatifs soit, à l'inverse, de faux positifs dépendant du site de prélèvement du matériel tumoral. PD-L1 n'est pas seul à réguler

la réponse immunitaire et il existe d'autres voies d'immunosuppression. Enfin, l'information n'est pas exhaustive puisque les scores ne prennent pas en compte l'intégralité des types cellulaires exprimant PD-L1. Ce biomarqueur n'est donc plus suffisant en pratique clinique et doit être associé à d'autres biomarqueurs (ex: FoxP3, ...) afin d'améliorer la valeur prédictive négative et positive de la réponse aux ICIs.

II-1-2) Lymphocytes infiltrant la tumeur

Les interactions entre cellules tumorales et les différents composants du système immunitaire jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire anticancéreuse ainsi que dans les mécanismes pouvant participer à la résistance aux ICIs. Ainsi, l'analyse des cellules infiltrant la tumeur pourrait, lors du diagnostic, représenter un facteur prédictif de l'efficacité du traitement par immunothérapie. Plusieurs études rapportent l'importance du microenvironnement tumoral et de ses cellules immunitaires dans l'efficacité des ICIs [164]. Parmi ces cellules, un sous-groupe de LT CD4, les lymphocytes Treg, jouent un rôle primordial dans la suppression de la réponse des cellules T effectrices en sécrétant des cytokines tel que l'IL 10, l'IL 35 ou encore du TGF- β [165, 166]. Les cellules T-regs sont particulièrement représentées dans les tissus des CBNPC et leur présence semble associée au risque de rechute [167]. En effet les cellules tumorales peuvent recruter des Treg dans leurs microenvironnements et donc induire par ce biais une immunotolérance [168, 169]. La recherche de Treg peut donc être effectuée au niveau des pièces biopsiques via Forkhead box Protein 3 (FoxP3) [170]. Par ailleurs, un défaut d'expression de FoxP3 a été associé à une probabilité plus importante de survenue de maladies auto-immunes et inflammatoires [171]. Ainsi, une forte infiltration tumorale de Treg est de mauvais pronostic en terme de survie globale [172, 173].

La présence de lymphocytes T CD8 dans le microenvironnement tumoral serait en revanche un facteur prédictif d'une meilleure survie des patients [174, 175]. En effet le LT CD8 sont les effecteurs majeurs de l'immunité adaptative anticancéreuse. Il existe d'ailleurs trois phénotypes décrivant la réponse immunitaire intra-tumorale [176]:

- Inflammatoire : avec infiltrations de lymphocytes CD4 et CD8 et une surexpression de PD-L1 sur les cellules tumorales ;
- Exclu : avec présence de cellules immunitaires limitées au stroma et ne pénétrant pas dans la tumeur

- Désert immunitaire : correspond à l'absence de LT.

II-1-3) HLA et CMH-1

Il existe un polymorphisme important du HLA-1. Les variations sont principalement localisées dans la région liant les peptides antigéniques, de sorte que chaque variant lie un répertoire spécifique d'antigènes. Par conséquent, un sujet homozygote pour au moins un locus HLA-1 possèdera un répertoire de reconnaissance d'antigènes tumoraux moindre et moins diversifié [177]. Cela peut avoir un impact délétère sur la survie globale de ces patients [178]. En effet, l'équipe de Chowell et al a montré que certains sous types de gènes HLA étaient corrélés à la réponse au traitement par ICI. Par exemple, le sous type HLA B44 était associé à une meilleure survie tandis que le sous type HLA B62 (allèle 15:01) était associé à une diminution de la survie [178]. La bêta-2-microglobuline, appartenant au CMH-I est nécessaire à la présentation antigénique par les cellules dendritiques. Ainsi, les mutations de la B2M peuvent modifier cette présentation antigénique et entraîner une résistance aux ICI. 29,4% des progressions seraient liées à une anomalie de la B2M selon une étude [164].

II-1-4) Signature interféron

La signature interféron semble être un biomarqueur prédictif de la réponse aux ICIs. En effet, une forte expression du gène de l'IFN γ a été associée à une réponse complète ou partielle aux ICIs chez les patients atteints de mélanome [179]. Egalement, dans l'étude POPLAR, une signature IFN γ élevée a été associée à une amélioration de la survie globale chez des patients atteints de CBNPC et traités par atézolizumab [180]. De ce fait, l'IFN fait partie des marqueurs de la signature inflammatoire tumorale (Tumor Inflammation Signature ou TIS) [181, 182]. Ce rôle de cette cytokine serait lié au fait que l'expression de PD-L1 est étroitement liée à l'expression de l'IFN γ [180, 181]. En effet, l'interféron de type II se lie à l'IFN γ R entraînant la phosphorylation de JAK1 et 2. Une fois attaché au récepteur, STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1) est également phosphorylé. Ces dimères induisent IRF1 (Interferon Regulatory Factor 1) jouant son rôle de facteur de transcription au niveau nucléaire dans la cellule tumorale. Cette voie va réguler l'expression de PD-L1 et induit son expression en surface (figure 15) [184].

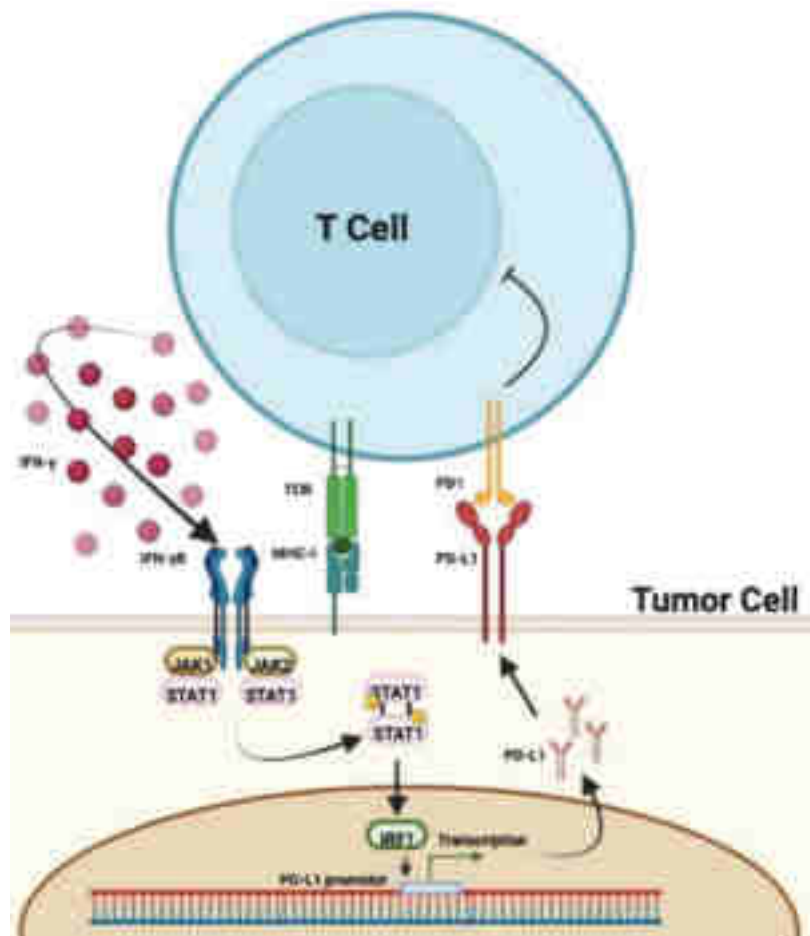


Figure 15 : Régulation de l'expression de PD-L1 par l'IFN γ [183].

II-1-5) Le rapport neutrophiles/lymphocytes

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) jouent un rôle important dans l'inflammation tumorale en produisant des chimiokines et cytokines, inactivant parfois l'activité des LT [185]. De plus, un grand nombre de PNN dans le microenvironnement tumoral pourraient entraîner la prolifération et donc le risque de dissémination métastatique des cellules cancéreuses [186]. Le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) a tout d'abord été utilisé comme outil évaluant l'inflammation systémique et l'intensité du stress chez des patients en soins intensifs [187]. En cancérologie, ce score a été testé dans le cancer colorectal afin d'évaluer sa valeur pronostic. Dans cette étude de Walsh et al, un NLR>5 était corrélé à une survie moindre [188]. Cette association a également été démontrée dans le mélanome métastatique montrant qu'un NLR>5 était un biomarqueur indépendant de mauvais pronostic. C'est donc tout logiquement que le NLR puis le dNLR (derived neutrophil to lymphocyte ratio) ont été testés en tant que facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux ICIs [189-191]. Par ailleurs,

la survie globale de patients atteints de CBNPC et traités par nivolumab semble plus faible lorsque le NLR est supérieur ou égal à 5 [192]. De plus, dans le CBNPC, le dNLR a été associé au taux de LDH afin de créer un score pronostic : le LIPI (Lung Immune Prognostic Index) évaluant le risque de résistance aux ICIs [193, 194]. Ce score permet de stratifier les patients en 3 groupes : bon (score de 0), intermédiaire (score de 1) et mauvais (score de 2). Dans ces études, il a été montré qu'un LIPI à 0 était corrélé à une meilleure survie sans progression et globale chez les patients traités par ICIs.

II-2) Altération des voies de signalisation intracellulaires

La voie WNT/ β -caténine joue un rôle majeur dans le développement lymphocytaire en inactivant l'activité GSK-3 β (conduisant à l'accumulation cytoplasmique de la β -caténine et à sa translocation nucléaire) [195]. L'altération de cette voie peut modifier la composition du microenvironnement tumoral en diminuant l'activation et la différenciation des cellules T [196]. Par ailleurs, sur des modèles de mélanomes murins, l'équipe de Spranger a montré que l'altération de cette voie de signalisation a entraîné une résistance aux anti PD-1 et anti CTLA-4 [197]. De plus, des concentrations cytoplasmiques élevée de β -caténine sont associées à une augmentation de l'infiltration et de l'activité des Treg [198] pouvant induire, de par leur rôle, un échec des ICIs.

II-3) Les altérations génétiques

Certaines addictions oncogéniques et la charge mutationnelle des tumeurs sont étroitement liées à la réponse aux ICIs. Tout d'abord, la charge mutationnelle, ou tumor mutational burden (TMB) en anglais, est défini par le nombre de mutations somatiques par mégabase d'ADN. Ces mutations peuvent donc entraîner la formation de néoantigènes reconnus par la suite par le système immunitaire. A ce jour, une charge mutationnelle dite « élevée » (soit plus de 10 mutations par mégabase) [165, 166, 199] plus ou moins en addition de mutations faux sens [200, 201] a été associée à une réponse favorable sous traitement par ICIs. Certains cancers présentent une charge mutationnelle élevée : le mélanome, le cancer de la vessie, le carcinome épidermoïde cutané, le cancer colorectal MMRd (déficient mismatch repair) ou encore le CBNPC [166, 170]. Par ailleurs, l'instabilité des séquences répétées du génome, aussi appelées microsatellites entraîne une majoration de la production

d'antigènes tumoraux. Cette instabilité est la résultante d'une déficience du système de réparation de l'ADN. Les tumeurs présentant ces altérations sont dites MSI (microsatellite instable). Ces tumeurs ont tendance à répondre favorablement à l'immunothérapie, à titre d'exemple le pembrolizumab est indiqué dans la prise en charge du cancer du côlon MSI-H [172, 202].

L'ADN polymérase permet la réplication et la réparation de l'ADN. Ses sous unités catalytiques δ et ϵ de l'ADN sont codées par POLD1 et POLE, impliquant une nécessité de bon fonctionnement afin de réparer les dommages de l'ADN et donc de bloquer la tumorigénèse [203, 204]. Les mutations de POLE/POLD1 rendent la cellule cancéreuse immunogène, permettant une reconnaissance par le système immunitaire. Dans les cancers de l'endomètre, les patients présentant une mutation de POLE ont eu une meilleure réponse au traitement [205, 206]. Ce lien semblerait également présent dans le CBNPC [207, 208].

Certaines addictions oncogéniques sont des facteurs de mauvais pronostic chez les patients traités par ICIs. En effet, la majorité des patients mutés EGFR dans les CBNPC ne répondent pas aux ICIs. Cette résistance serait expliquée par une baisse de l'expression de PD-L1, un infiltrat lymphocytaire moins important, ainsi qu'une charge mutationnelle faible [209]. Les réarrangements de ALK sont aussi un facteur de résistance aux ICIs puisque le taux de réponse objective était de 0% avec une médiane de survie sans progression de 2.5 mois [210, 211]. Les mutations STK11 (un gène suppresseur de tumeurs) sont retrouvées dans 20 à 30% des CBNPC [212] et entraînent une résistance aux ICIs du fait d'une tumeur dite « froide » [213, 214]. Cette résistance est plus marquée en cas de co-mutation de KRAS [213]. Les mutations de KEAP1 sont également un marqueur prédictif négatif. En effet, les tumeurs présentant ces mutations ont moins de LTCD8 infiltrants [215]. D'autres altérations comme les réarrangements de RET, la mutation de MET exon 14 ou HER2 sont associées aux résistances primaires aux ICIs. Le rôle des mutations BRAF V600E ou non est moins évident [216].

II-4) Mort cellulaire immunogénique

L'association ICIs et chimiothérapie est depuis quelques années le traitement de référence de plusieurs néoplasies, notamment dans les cancers pulmonaires. L'intérêt de combiner ces deux types de traitements ne se limiterait pas à une simple synergie entre cytotoxicité de la chimiothérapie et réponse immunitaire via

l'immunothérapie. En effet, plusieurs études suggèrent que la lyse des cellules cancéreuses par les molécules cytotoxiques potentialiserait l'effet des ICIs via un mécanisme appelé mort cellulaire immunogène (MCI) [217]. La MCI entraînerait un relargage massif de molécules immunostimulantes par les cellules tumorales entraînant une réponse de l'immunité adaptative après présentation antigénique. Parmi les marqueurs de MCI on retrouve les DAMPs, l'expression d'HMGB1, la libération d'ATP ou encore l'expression de calréticuline à la membrane cytoplasmique. La voie de signalisation de l'IFN de type I semblerait impliquée via la sécrétion de chimiokines immunomodulatrices type CXCL9 et 10 pouvant recruter des LT CD8 dans le stroma tumoral [218]. Plusieurs molécules cytotoxiques entraînent favorablement une MCI. L'oxaliplatine, un agent alkylant, utilisé principalement dans les cancers digestifs en est un exemple [219]. En revanche, les résultats concernant deux autres sels de platine, le cisplatine et le carboplatine, sont plus discordants. En effet, dans certaines études il semblerait même que qu'ils diminueraient la MCI induite par le pemetrexed ou le paclitaxel [220]. Après traitement par pemetrexed dans les adénocarcinomes bronchiques il a été démontré que l'environnement immunitaire tumoral était principalement composé de LT CD8. Cette stimulation immunitaire serait expliquée par une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la cytotoxicité (ex : GMZA, GZMB et PRF1) et dans la maturation des cellules immunitaires (ex : ATP, HMGB1) [220]. Cette même stimulation est retrouvée avec le paclitaxel [220].

II-5) Rôle du microbiote intestinal

La réponse aux ICIs semble étroitement corrélée à la composition du microbiote intestinal [221]. En effet, certaines espèces bactériennes ont été retrouvées en abondance chez des patients répondeurs tandis que d'autres étaient retrouvées chez des patients résistants. Tout d'abord, l'hypothèse du rôle du microbiote a été éprouvée sur des modèles murins où la présence en abondance de *Bifidobacterium breve*, *B.adolescentis* et *B.longum* était corrélée aux souris répondeuses [222]. Les études portant sur la flore humaine sont de plus en plus nombreuses à être publiées (tableau 3).

Tableau 3 : Etudes portant sur le lien entre microbiote intestinal et réponse aux ICIs selon Pabst, Lopes et al [183].

Etudes	Localisation	Patients (n)	Cancers	ICIs	Résultats
Chaput N. et al 2019 [223]	Europe	38	Mélanome	Anti CTLA-4	Meilleure réponse aux ICIs : <i>Faecalibacterium</i> et Firmicutes Mauvaise réponse : <i>Bacteroides</i>
Frankel AE. Et al 2017 [224]	Etats-Unis	39	Mélanome	Anti CTLA-4 et anti PD-1	Répondeurs : <i>Bacteroides caccae</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Holdemania filiformis</i> , <i>Dorea formicognerans</i>
Fukuoka S. et al 2018 [225]	Asie	38	CBNPC et cancers gastriques	Anti PD-1	Répondeurs : diversité alpha importante, <i>Clostridium</i> , Ruminococcaceae
Gopalakrishnan V. et al 2017 [226]	Etats-Unis	89	Mélanome	Anti PD-1	Répondeurs : diversité alpha importante, <i>Clostridium</i> , Ruminococcaceae, Faible répondeurs : <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Escherichia coli</i> , faible diversité alpha
Jin Y. et al 2019 [227]	Asie	42	CBNPC	Anti PD-1	Répondeurs : <i>Alistipes</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Prevotella copri</i> et diversité alpha élevée Non répondeurs : <i>Ruminococcus</i>
Lee PC. et al 2022 [228]	Asia	41	Carcinome hépatocellulaire	Anti PD-1	Meilleur survie globale: déplétion en <i>Prevotella 9</i> et <i>Lacnospiraceae</i> enrichie
Maia M. et al 2018 [229]	Etats-Unis	16	Cancer rénal	Anti PD-1	Répondeurs: <i>Roseburia</i> et <i>Faecalibacterium spp</i>
Matson V. et al 2018 [230]	Etats-Unis	42	Mélanome	anti PD-1 and anti CTLA-4	Répondeurs : <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Parabacteroides merdae</i> , <i>Lactobacillus sp</i> Résistants : <i>Ruminococcus obeum</i> , <i>Roseburia intestinalis</i>
Peters B. et al 2019 [231]	Etats-Unis	27	Mélanome	anti PD-1 et anti CTLA-4	Meilleure survie sans progression : <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Prevotella stercorea</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> et <i>Lachnospiraceae bacterium 3 1 46FAA</i> Survie sans progression moindre : <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides dorei</i> , <i>Bacteroides massiliensis</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i> et <i>Blautia producta</i>

Routy B. et al 2018 [232]	Europe	100	CBNPC et cancer renal	PD-1 et anti PD- L1	Répondeurs : <i>Akkermansia muciniphila</i> , Alistipes, Eubacterium, Ruminococcus Réfractaires : <i>Parabacteroides distasonis</i>
Vetizou M. et al 2015 [233]	Europe	25	Mélanome	Anti CTLA-4	Répondeurs : <i>Bacteroides fragilis</i> et <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
Zheng Y. et al 2019 [234]	Asie	8	Mélanome	Anti PD-1	Répondeurs: diversité alpha importante

ICI, inhibiteurs de checkpoint immunitaires ; CTLA-4, T lymphocyte associated protein 4 ; PD-1, Programmed cell death 1 ; PD-L1, Programmed death 1 ligand

Concernant *Bacteroides thetaiotaomicron*, des résultats contradictoires ont été trouvés. En effet cette bactérie a été à la fois corrélée aux patients répondeurs ou réfractaires selon les études [226, 233]. *Akkermansia muciniphila* a en revanche été corrélée positivement à la réponse aux ICIs. Par ailleurs, Routy et al a démontré qu'une supplémentation orale de cette bactérie (plus ou moins associée à *Enterococcus hirae*) pouvait rétablir un effet thérapeutique d'un ICI sur des modèles murins [232]. Cependant, le rôle de *Akkermansia muciniphila* est plus complexe. En effet, Derosa et al a montré que la meilleure survie n'était obtenue que quand cette bactérie était présente en faible quantité [235]. Ainsi, cette bactérie pourrait être un candidat biomarqueur prédictif de réponse ou de résistance mais également une voie thérapeutique d'avenir afin de moduler la réponse immunitaire chez les patients non répondeurs. Plus récemment, une équipe japonaise a pu mettre en évidence que la supplémentation par *Clostridium butyricum* chez des patients atteints de CBNPC pouvait améliorer la réponse aux ICIs [236]. Le lien entre microbiote et réponse aux ICIs est un sujet d'actualité et fait l'objet de nombreux essais cliniques qui évaluent la supplémentation en bactéries ou la transplantation de microbiote fécal (TMF) (Ex : NCT04521075, NCT04577729 et NCT04988841 pour la TMF, NCT03637803, NCT03775850 et NCT04601402 pour la supplémentation en probiotiques) [183].

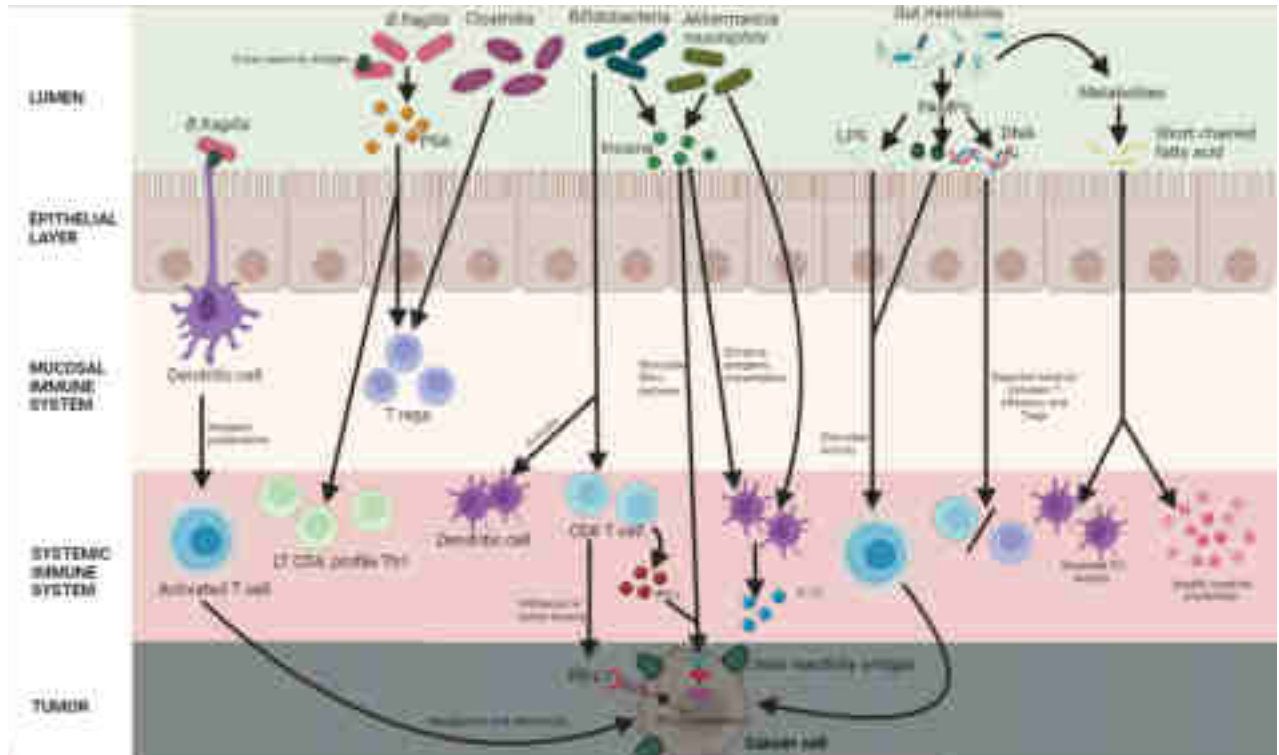


Figure 16 : Impact du microbiote intestinal sur l'éducation et la réponse immunitaire (simplifié).

Le microbiote intestinal module de façon importante l'immunité innée et adaptative et influence donc la réponse immunitaire antitumorale via un effet immunostimulant majoritairement et via d'autres mécanismes [237]. Il est intéressant de noter que plusieurs bactéries retrouvées chez les patients répondeurs aux ICIs modulent également l'immunité. *B. fragilis* active les lymphocytes Th1 en plus de présenter une réactivité croisée entre antigènes bactériens et tumoraux [238]. Les bifidobactéries améliorent quant à elles la production d'IFN- γ par les LT CD8 ainsi que leur infiltration dans le stroma tumoral [232]. Elles pourraient également activer les cellules dendritiques intratumorales et spléniques améliorant aussi la réponse cytotoxique [232]. *Akkermansia muciniphila* augmente la production d'IL-12 par les cellules dendritiques [232]. Les Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) issus du microbiote seraient également impliqués. En effet, le LPS bactérien (lipopolysaccharide) stimule l'activité lymphocytaire [239] tandis que l'ADN bactérien module l'équilibre entre LT effecteurs et LT régulateurs [240]. Certains métabolites microbiens seraient également impliqués dans la réponse immunitaire [241]. Par exemple, les acides gras à chaîne courte peuvent modifier la production de cytokines et moduler l'activité des cellules dendritiques [242, 243]. De plus, l'inosine, un

métabolite, majore l'immunogénicité de la tumeur ainsi que la présentation antigénique [244]. Il est d'ailleurs intéressant de noter que *A. muciniphila* et les bifidobactéries en produisent [245]. Il semblerait aussi que l'inosine peut majorer l'activité des voies de signalisation intracellulaires de l'IFN γ au niveau des cellules tumorales ce qui peut activer la réponse cytotoxique des cellules NK. Par ailleurs, les voies impliquant le TNF α peuvent également être modulées entraînant une augmentation de la présentation antigénique [244] (figure 16). L'activation des cellules immunitaires par l'inosine pourrait être liée à l'adénosine A2 receptor [245].

II-6) Facteurs influençant le microbiote intestinal : de nombreuses interactions médicamenteuses possibles !

II-6-1) Médicaments modifiant le microbiote intestinal

De nombreux médicaments sont connus pour induire une modification significative de la composition du microbiote intestinal voire une dysbiose (les antibiotiques, les IPP, les opioïdes, les corticoïdes, les AINS, les statines, les laxatifs, la metformine, les anti-vitamine K, la L-thyroxine, le cholécalciférol, le phloroglucinol, les antihistaminiques H1 et H2, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les anti-arythmiques) [246-253].

II-6-1-1) Les antibiotiques

Les antibiotiques ont été une des premières classes thérapeutiques impliquées dans la réduction de la survie chez les patients traités par ICIs. Il existe à ce jour plus d'une soixantaine d'études portant sur le sujet, cependant les résultats ne sont pas concordants. Le tableau 4 présente une majorité de ces études après revue de la littérature. Les associations statistiquement significatives sont en vert et les non significatives sont en jaune. Plusieurs méta-analyses ont montré un impact délétère

Tableau 4 : Etudes rapportant le rôle des antibiotiques sur les outcomes des ICIs.

Auteur	Année	Patients : n	Zone géographique	Cancers	ICIs	Fenêtre d'utilisation des ATB (jours)	OS (ATB+ vs ATB-)	PFS (ATB+ vs ATB-)
Ahmed J [254]	2018	60	Amérique	Multiple	PD-(L)1	-14 ;14	29s vs 89s	NA
Barron F [255]	2019	140	Amérique	CBNPC	PD-L1	0 ; 30	2m vs 12,4m	1,9m vs 2,7m
Castello A [256]	2021	50	Europe	CBNPC	PD-(L)1	-30 ; 30	11,3m vs 15,3m	4,1m vs 12,4m
Chalabi M [257]	2020	1 512	Europe	CBNPC	PD-L1	-30 ; 30	8,5m vs 14,5m	1,8m vs 2,8m

Chambers LM [258]	2021	101	Amérique	Utérus, ovaire	PD-L1	-30 ; 0	9,3m vs 19,5m	2,9m vs 6,8m
Cheung KS [259]	2021	395	Asie	Foie	PD-1, CTLA-4	-30 ; 30	NA	NA
Derosa L [260]	2018	121	Amérique	CBNPC, CCR	PD-L1	-60 ; 0	7,9m vs 24,6m et 17,3m vs 30,6m	1,9m vs 3,8m et 1,9 vs 7,4m
Elkrief A [261]	2019	74	Amérique	Mélanome	PD-1, CTLA-4	30 ; 0	10,7m vs 18,3m	2,4m vs 7,3m
Fessas P [262]	2021	450	Multiple	Foie	PD-(L)1	-30 ; 30	15,3m vs 15,4m	6,1m vs 7,2m
Gaucher L [263]	2021	372	Europe	Multiple	PD-1, CTLA-4	-60 ; 60	39,3s vs 96,9s	NA
Geum MJ [264]	2021	140	Asie	CBNPC	PD-1	-30 ; 0	NA	NA
Giordan Q [265]	2021	212	Europe	Multiple	PD-1	-60 ; 0	NA	NA
Guyen DC [266]	2021	93	Europe	CCR	PD-1	-90 ; 90	20,2m vs 38m	NA
Hakozaki T [267]	2020	70	Asie	CBNPC	PD-(L)1	-30 ; 0	NA	NA
Hamada K [268]	2021	69	Asie	CBNPC	PD-1	-21 ; 21	247j vs 873j	77j vs 239j
Huemer F [269]	2018	30	Europe	CBNPC	PD-1	-30 ; 30	7,5m vs 15,1m	2,9m vs 3,1m
Huemer F [270]	2019	142	Europe	CBNPC	PD-(L)1	-30 ; 30	14,6m vs 11,2m	3,8m vs 4m
Hwang SR [271]	2021	63	Amérique	LH	PD-1, CTLA-4	-90 ; 0	4,2a vs NR	1,6a vs NR
Iglesias A [272]	2019	102	Europe	Multiple	PD-(L)1 CTLA-4	-28 ; 28	9,4m vs 17,8m	3,1m vs 8,2m
Kaderbhai C [273]	2017	74	Europe	CBNPC	PD-1	-90 ; 0	NA	NA
Kapoor A [274]	2020	155	Asie	Multiple	PD-1	-14 ; 14	3,9m vs 9,2m	1,7m vs 3,6m
Khan U [275]	2021	414	Amérique	Multiple	NA	-84 ; 84	NA	NA
Kim H [276]	2019	234	Asie	CBNPC	PD-(L)1 CTLA-4	-60 ; 0	5m vs 17m	2m vs 4m
Kim JH [277]	2021	53	Asie	Œsophage	PD-1	-30 ; 0	1,7m vs 8,2m	0,8m vs 2,2m
Kulkarni AA [278]	2020	195	Amérique	Multiple	PD-1	-30 ; 42	17m vs 11m	3,5m vs 3,9m
Lalani AA [279]	2019	146	Amérique	CCR	PD-(L)1	-56 ; 28	NA	NA
Lu PH [280]	2020	340	Asie	CBNPC	PD-(L)1 CTLA-4	-30 ; 0	266j vs 455j	NA

Mohiuddin JJ [281]	2021	568	Amérique	Mélanome	PD-1 CTLA-4	-45 ; 45	27,4m vs 43,7m	NA
Nyein AF [282]	2022	256	Amérique	CBNPC	PD-(L)1 CTLA-4	-60 ; 30	NA	NA
Ochi N [283]	2021	531	Asie	CBNPC	PD-(L)1	-60 ; 60	11,7m vs 16,1m	3,5m vs 3,5m
Ouaknine-Krief J [284]	2019	62	Europe	CBNPC	PD-1	-60 ; 30	5,1m vs 13,4m	2,8m ; 3,3m
Pinato DJ [285]	2019	196	Europe	Multiple	PD-(L)1	-30 ; 0	2m vs 26m	NA
Routy B [232]	2018	249	Europe	Multiple	PD-(L)1	-60 ; 30	11,5m vs 20,6m	4,1m vs 3,5m
Rubio XM [286]	2019	121	Europe	CBNPC	PD-1	-60 ; 30	NA	NA
Schett A [287]	2020	218	Europe	CBNPC	PD-(L)1	-60 ; 30	1,8m vs 15,4m	1,4m vs 5,5m
Tinsley N [288]	2020	347	Europe	Multiple	NA	-14 ; 42	10,4m vs 21,7m	3,1m vs 6,3
Zhao S [289]	2019	109	Asie	CBNPC	PD-1	-30 ; 30	6m vs 21,9m	3,7m vs 9,6m

N, nombre; ICI, immune checkpoint inhibitor; ATB, antibiotiques; OS, overall survival; PFS, progression free survival; PD-1, programmed death 1; PD-L1, programmed death ligand 1; s, semaine ; NA, non available ; CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; m, mois ; CTLA-4, T lymphocyte associated protein 4 ; CCR, cancer à cellules rénales ; j, jours ; LH, lymphome hodgkinien; a, ans ; NR, non reached

en termes de survie globale et de survie sans progression [290, 291]. Selon ces mêmes méta-analyses, il semblerait que certains cancers soient plus associés soit à une réduction de la survie globale (CBNPC, cancer rénal, mélanome et cancer de l'œsophage) ou à une réduction de la survie sans progression (CBNPC, cancer rénal) [291]. Un traitement par anti PD-1 ou une combinaison anti PD-1 et anti CTLA-4 semblait également associé avec une altération plus importante des outcomes des immunothérapies. En termes de délai d'initiation, une prise d'antibiotiques dans les 30 jours précédant l'initiation d'un ICI était également associée avec une moins bonne survie. Ces résultats sont en accord avec une altération rapide de la flore intestinale par la prise d'antibiotiques et un délai de récupération relativement long [292]. Le nombre de prises d'antibiotiques avant ICI semblerait également déterminant. En effet, dans l'étude de Tinsley et al, les patients ayant reçu plusieurs fois des antibiotiques comparativement à une fois avaient la survie globale la plus impactée [288]. Aussi, la voie d'administration a été associée avec la survie. En effet, dans

l'étude de Rubio et al, la survie des patients ayant reçu des antibiotiques par voie IV était plus faible que ceux ayant reçu des antibiotiques par voie orale [286]. Enfin, le spectre antibactérien jouerait également un rôle puisque dans la méta-analyse de Zhou et al, un spectre large était associé à une réduction significative de la survie sans progression [291]. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution puisqu'il s'agit exclusivement d'études rétrospectives avec tous les biais que cela implique, notamment des informations non exhaustives. De plus, plusieurs facteurs confondants comme le score ECOG PS, la prise concomitante d'autres thérapeutiques, l'âge n'étaient pas pris en compte lors de certaines analyses, ce qui pourrait entraîner un biais. En effets, les études retrouvées dans la littérature et dans les méta-analyses n'ont pas forcément réalisé d'analyses multivariées ou recherché tous les facteurs confondants. L'hétérogénéité était également élevée dans les méta-analyses, du fait de thérapeutiques et de néoplasies différentes rendant l'interprétation des résultats difficile. Afin de statuer sur le rôle des antibiotiques sur les outcomes des immunothérapies, la réalisation d'études prospectives est nécessaire. Cela permettrait également d'avoir des informations plus fiables sur le rôle du spectre et du délai d'initiation.

II-6-1-2) Les inhibiteurs de la pompe à proton

Il existe de nombreuses études portant sur le rôle des IPP sur les outcomes des ICIs. Ici encore les résultats sont discordants en fonction des publications. Ces études seront présentées dans la partie 2 de cette thèse. Les premières méta-analyses sur le sujet ne trouvaient pas de lien significatif entre IPP et survie globale et survie sans progression mais incluaient peu de patients (n = 1 167 et 1 392) [293, 294]. En revanche, les méta-analyses plus récentes et portant sur un plus grand nombre de patients (n = 16 147, 15 957 et 20 042) ont montré que la prise d'IPP était associée avec une altération des outcomes des ICIs [295-297]. Dans les analyses de sous-groupes, l'effet négatif des IPP était retrouvé seulement dans les CBNPC et cancers urothéliaux pour la survie globale et la survie sans progression [297]. De plus, l'impact était plus important lorsque le patient était traité par anti PD(L)-1 tandis que le lien était inverse avec les anti CTLA-4. Il n'y avait pas d'association significative avec une combinaison anti PD-1/anti CTLA-4 [297]. Une initiation dans les 60j précédant l'initiation de l'ICI était également associée avec une survie globale et sans progression plus faible [297]. Cependant il existe de nombreuses limitations à ces

métabolismes. Premièrement elles incluent toutes exclusivement des études rétrospectives. De nombreuses informations sont manquantes comme par exemple la DCI de l'IPP, le dosage, la posologie, la durée de traitement voire le moment d'initiation par rapport à l'ICI. Ces données seraient primordiales à analyser puisqu'elles pourraient avoir un impact sur les différents outcomes et permettraient de réaliser des analyses en sous-groupes. Par ailleurs plusieurs facteurs clinico-biologiques ayant un impact sur la survie globale ou la survie sans progression étaient manquants dans plusieurs études rétrospectives, entraînant de ce fait une certaine limitation dans les résultats de ces méta-analyses. Également, l'hétérogénéité était particulièrement élevée mais cela était dû à l'inclusion d'études rétrospectives, post hoc voire d'abstract. L'hétérogénéité peut également être expliquée car les ICIs, cancers, traitements concomitants, etc. variaient d'une étude à l'autre. Aussi, de manière générale, les patients avec un état général altéré ont plus de comédications et souvent un IPP ce qui pourrait expliquer cet effet délétère des IPP sur la survie. Cependant, après lecture des études rétrospectives incluses dans les méta-analyses, il n'y avait pas de différence en termes de score ECOG-PS dans le groupe IPP et le groupe sans IPP. Des études prospectives sont primordiales afin de confirmer ou d'infirmer le rôle délétère des IPP chez les patients traités par ICIs. Ces études seront d'importance majeure puisque les IPP sont fréquemment prescrits chez les patients cancéreux en raison de durée de prescription plus longue que la durée recommandée.

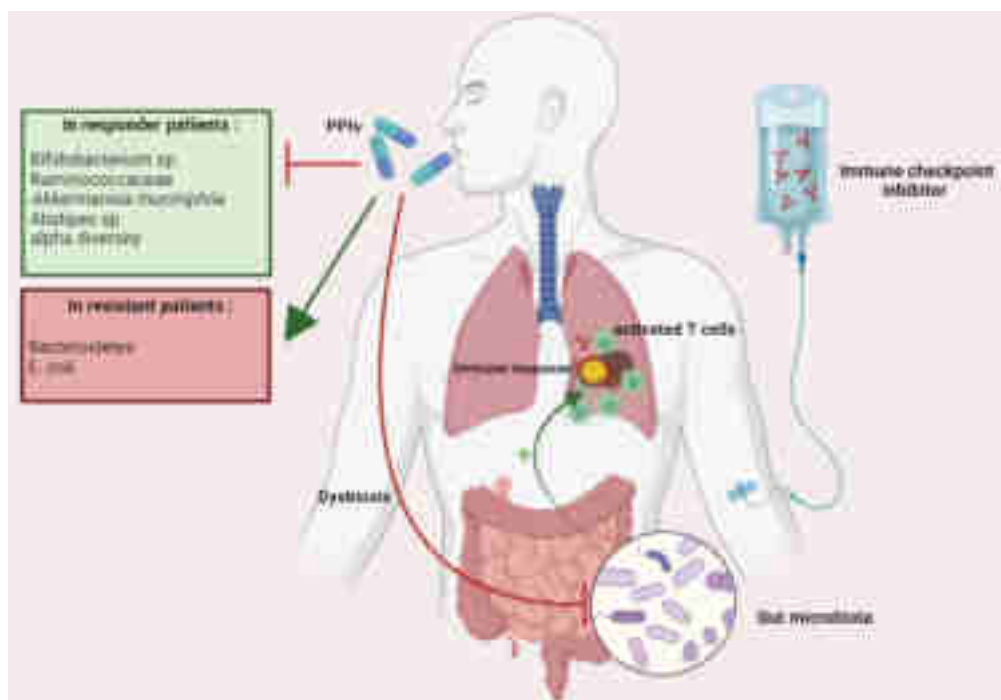


Figure 17 : Hypothèse de l'interaction médicamenteuse entre IPP et ICI.

Les IPP augmentent le pH gastrique, entraînant une dysbiose [247]. Certaines bactéries retrouvées chez les patients répondeurs sont diminuées chez ceux consommant des IPP (*Bifidobacterium sp* [247, 252, 298], Ruminococcaceae [247, 252, 298], *Akkermansia muciniphila* [299, 300] et *Alistipes sp* [298]). Aussi, la diversité alpha, qui a été corrélée aux patients répondeurs, est fortement altérée par la prise d'IPP [247, 301, 302]. De plus, certaines bactéries associées aux patients réfractaires sont retrouvées en abondances chez les patients traités par IPP. A titre d'exemple, il s'agit de Bacteroidetes [299] et d'*E.coli* [247, 298] (figure 17).

II-6-1-3) Les opioïdes

Plusieurs études ont recherché l'impact des traitements opioïdes sur les outcomes des ICIs. Après revue systématique de la littérature, 6 publications ont été retrouvées [263, 272, 303-306]. Toutes ces études sont rétrospectives. Parmi elles, Cortellini et al, Iglesias-Santamaria et al, Taniguchi et al et Botticelli et al rapportaient un effet délétère significatif des opioïdes sur la survie sans progression. Concernant la survie globale, toutes ces études à l'exception de Gaucher et al et de Botticelli et al ont montré un impact significatif. D'après les résultats d'une méta-analyse, un HR global de 1,67 (IC95% [1,3-2,14]) pour l'OS et de 1,61 (IC95% [1,37-1,89]) pour la PFS étaient retrouvés. Cela montre un impact statistiquement significatif de cette classe médicamenteuse sur la survie des patients traités par ICIs [307]. Cependant, il est important de noter que certaines données primordiales étaient manquantes, comme parfois l'expression de PD-L1, la ligne de traitement oncologique ou encore l'âge ayant pu entraîner des biais majeurs dans les résultats présentés. De plus l'administration d'opioïdes est souvent corrélée à un état général altéré. Le mécanisme de l'interaction pourrait être multifactoriel. En effet, les opioïdes peuvent modifier la composition du microbiote intestinal, surtout en prise chronique [308], pouvant ainsi altérer l'éducation de la réponse antitumorale par les bactéries intestinales. Cependant, il a également été montré dans une étude portant sur des lignées de cellules cancéreuses de CBNPC que la morphine pouvait entraîner la phosphorylation d'EGFR via les récepteurs opioïdes μ et ainsi favoriser la prolifération et l'invasion tumorale [309]. Elle pourrait également activer la voie MAPK/ERK et stimuler l'angiogenèse dans le cancer du sein [310]. Le système immunitaire du microenvironnement tumoral pourrait également être impacté par la prise d'opioïdes. En effet, dans une étude *in vitro*, la morphine avait bloqué la transcription d'IL-2,

cytokine majeure pour l'activation des LT CD8, mais aussi augmenté le taux d'AMP cyclique diminuant ainsi la transmission du signal issu du TCR et donc, entraînant l'inactivation du lymphocyte T [311]. La morphine pourrait également diminuer l'expression du CMH-II par les CPA réduisant ainsi l'activation et la prolifération des LT CD4. Ceci mène à une diminution de la sécrétion d'IL-2 et d'IFN- γ ce qui réduit l'activité antitumorale de la réponse immunitaire adaptative [312]. Enfin, sur un modèle simien, une équipe a montré qu'un traitement par morphine majorait le nombre de Treg circulants, ceci pourrait entraîner une majoration de la suppression de la réponse immunitaire si ces résultats étaient confirmés *in vivo* chez des patients cancéreux [313] (figure 18).

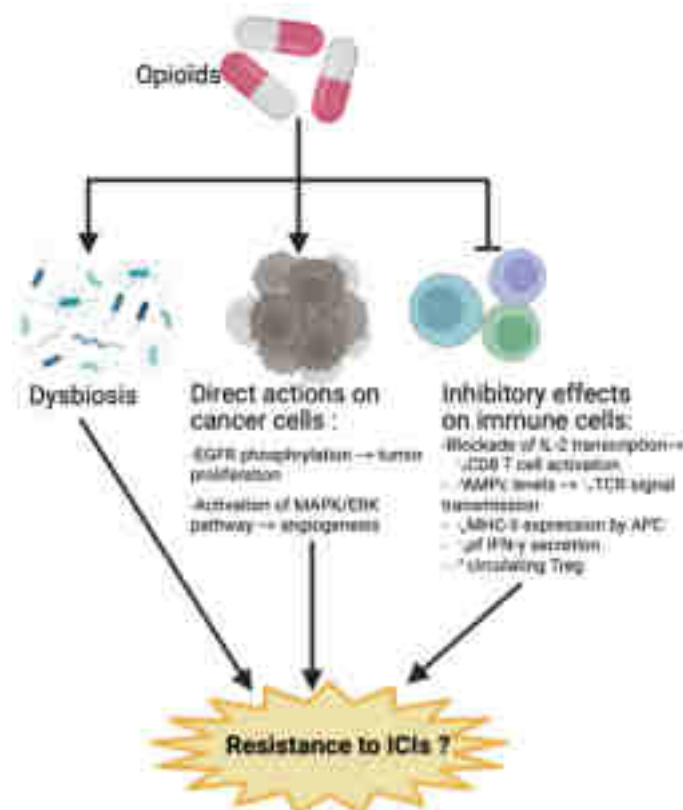


Figure 18 : Hypothèse de l'interaction médicamenteuse entre opioïdes et ICI.

II-6-1-4) Les AINS

Il existe quelques études portant sur le lien AINS et réponse aux ICIs. La première étude date de 2016 et porte sur la recherche d'interactions médicamenteuses entre ICI et traitements chroniques usuellement prescrits. Dans cette étude il n'y avait pas d'impact des AINS sur les outcomes des ICIs [314]. La même conclusion était posée dans l'étude de Miura et al [303]. Dans l'étude de Kanai et al, une survie globale (SG) plus faible a d'abord été retrouvée, cependant après

analyse utilisant une pondération inverse de la probabilité de traitement, la SG n'était pas modifiée [315]. En revanche, plusieurs études ont rapporté des effets ou une tendance à des effets positifs des inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX) sur différents paramètres tels que la survie globale, la survie sans progression ou la réponse objective [306, 316-318]. Après méta-analyses les AINS n'ont pas été retrouvés comme significativement associés à une meilleure survie globale, survie sans progression ou taux de réponse objective. Cependant, lors de l'analyse en sous-groupe, la survie sans progression était légèrement améliorée pour les patients ayant un anti PD-1 (HR = 0.74, 95% CI = 0.58-0.96, $p = 0.020$) [307]. Cette tendance à l'amélioration des différents outcomes des ICI serait peut-être due à un rôle inhibiteur des AINS sur la tumeur. En effet, plusieurs études ont montré une surexpression de COX-2/PGE2 dans certaines néoplasies. Dans le CBNPC par exemple, PGE2 peut se lier au récepteur E3 ce qui favorise la translocation d'EGFR contribuant ainsi à la prolifération des cellules tumorales [319]. Dans le cancer colique, COX-2/PGE2 peut augmenter l'expression de VEGFR majorant ainsi l'angiogenèse tumorale [320]. Aussi, il peut y avoir une augmentation de l'expression de la β 1-intégrine, facilitant ainsi la migration des cellules tumorales. Les AINS inhibent la COX et donc la production de PGE2. Ainsi, ils joueraient un certain rôle « prophylactique » de la progression tumorale. De plus, la surexpression de COX-2/PGE2 peut avoir un rôle immunosuppresseur sur le microenvironnement tumoral. En effet, cette surexpression peut endommager le système MAS (malate-aspartate shuttle) permettant le maintien de l'équilibre redox entre la mitochondrie et le cytoplasme cellulaire [321]. Ceci peut entraîner une diminution de la prolifération des LT-CD8 et leurs activités [322, 323]. Il peut aussi y avoir une inhibition de la sécrétion de CCL5 et XCL1 par les lymphocytes NK et de CCR5 et XCR1 par les cellules dendritiques diminuant ainsi les fonctions des NK [322]. Aussi, l'action immunosuppressive des cellules myéloïdes suppressives peut être majorée [324]. Les AINS pourraient donc favoriser la réponse immunitaire au niveau du microenvironnement tumoral.

II-6-1-5) Les statines

Plusieurs données rétrospectives ont suggéré que les statines administrées concomitamment à des ICI pouvaient avoir un impact positif sur les outcomes des ICIs. En effet, les statines pourraient être synergiques de l'immunothérapie en entraînant une phosphorylation de certaines protéines, favorisant ainsi la rétention à la

membrane des antigènes et donc la réponse immunitaire antitumorale [325]. Dans une autre étude, la simvastatine a réduit l'expression de PD-L1 [326]. Cette amélioration des outcomes de l'immunothérapie a été rapportée dans le mésothéliome et le cancer rénal mais pas pour le CBNPC [327-330].

II-6-1-6) Les laxatifs

Peu d'études rapportent l'effet des laxatifs sur les différents outcomes des ICIs. Dans l'étude de Miura et al, 101 patients sur 300 avaient un laxatif. Après analyse univariée, les laxatifs étaient associés à une survie globale plus faible. Cependant les analyses multivariées ont infirmé ces résultats [303]. Dans l'étude de Perez-Ruiz, les laxatifs n'ont pas affecté les différents résultats cliniques des ICI, cependant le groupe laxatif+ n'était composé que de 13 patients vs 240 rendant les résultats difficilement interprétables [331]. Dans tous les cas, même si les résultats ne sont pas statistiquement significatifs mais tendent vers un impact négatif, la coprescription avec des opioïdes est trop fréquente induisant ainsi un biais majeur.

II-6-1-7) La metformine

Les résultats portant sur les effets de la metformine prise concomitamment des ICIs sont très discordants dans la littérature, et ce malgré de nombreuses publications. Tout d'abord, deux études rétrospectives n'ont pas démontré d'impact statistiquement significatif tout en décrivant une tendance favorable sur la SG, la SSP et le taux de réponse objective [332, 333]. En revanche, deux autres études ont montré une amélioration significative en termes de survie et de réponse objective, et ce en particulier en cas de doses supérieures à 1g/j [334, 335]. Enfin, 10 autres études rétrospectives n'ont ni montré d'amélioration significative ni d'impact négatif [263, 303, 306, 314, 318, 331, 336-339]. La variabilité entre ces études est importante, déjà en termes de population puisqu'elles incluent entre une dizaine et une centaine de patients et plusieurs types de cancers. Certains traitements concomitants ou cofacteurs influençant la réponse sont manquants dans les analyses multivariées. A ce jour, l'hypothèse d'une meilleure réponse avec metformine repose sur un certain effet pléiotropique sur différentes voies de signalisations impliquées dans la prolifération des cellules tumorales [332]. Des essais prospectifs à plus grande échelle sont en cours afin de répondre définitivement à cette question (ex : NCT03048500, NCT03800602, NCT03994744) [340].

II-6-1-8) Les anti-vitamine K

A ce jour, les anti-vitamines K (AVK) ne sembleraient pas impacter la réponse aux ICIs ni entraîner de diminution de la survie chez les patients. En effet, Gaucher et al ont effectué une étude rétrospective portant sur un grand nombre de classes thérapeutiques. Dans cette étude les AVK n'étaient pas associés à une modification de la survie globale [263]. Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution du fait d'un faible nombre de patients (n=16) et le recueil de traitement a eu lieu à l'initiation de l'ICI puis dans les 60j suivants.

II-6-1-9) La L-thyroxine

La lévothyroxine n'a pas été associée à une altération du pronostic chez les patients atteints de cancers et traités par ICIs. En effet, dans une étude rétrospective, 40 patients recevaient de la L-thyroxine. Le Hazard ratio était de 1.06, IC95% [0.65-1.72] pour une p-value de 0.8 [263].

II-6-1-10) Le cholécalférol

La vitamine D ou cholécalférol ne semble pas altérer la survie globale des patients traités par ICIs dans les différentes études retrouvées dans la littérature [263, 303]. Dans ces études, les groupes ayant été exposés à la vitamine-D étaient composés de 59 et 58 patients respectivement.

II-6-1-11) Le phloroglucinol

A ce jour, seule l'étude de Gaucher et al a évalué la prise de phloroglucinol au moment de l'initiation d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire ou dans les 60 jours suivants son initiation. Ici encore, ce médicament n'a pas été associé à une réduction de la survie des patients [263].

II-6-1-12) Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques n'ont pas été évalués au cours d'études prospectives ou rétrospectives. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée sur leurs rôles dans la réponse aux ICIs. Bien qu'ils puissent être théoriquement délétères via la modification du microbiote, une étude sur des cellules de glioblastome a montré une possibilité de reprogrammation par l'imipramine des macrophages tumoraux inhibiteurs, les rendant ainsi immunostimulateurs. Son association avec un anti VEGF a permis l'infiltration de LT CD8 et CD4 au sein de la tumeur. Après association d'un

anti PD-L1 aux thérapeutiques précédemment citées, la survie des souris a été majorée [341].

II-6-1-13) Les ISRS

Les ISRS n'ont été que très peu étudiés dans les différentes études rétrospectives portant sur les traitements concomitants aux ICIs. Par exemple, dans l'article de Failing et al, les antidépresseurs n'étaient pas associés à un impact sur la survie globale ou la survie sans progression (HR=1.01, IC95% [0.44-2.33] ; HR=1.54, IC95% [0.89-2.67] respectivement). [314]. Cependant il s'agissait d'un groupe mixte et seulement 21 patients avaient un ISRS sur 38 patients avec antidépresseurs, rendant l'interprétation des résultats plus complexe. Aussi, dans l'étude de Pérez-Ruiz et al, seulement 4 patients avaient un ISRS [331].

II-6-1-14) Les anti-H1 et H2

A ce jour, les anti-histaminiques H1 n'ont pas été associés à un impact délétère sur la survie des patients (OR=1.86, IC95% [0.52-6.71]), cependant il y avait une forte disparité entre les groupes puisque le groupe anti-H1+ était composé de 12 patients versus 92 patients n'ayant pas été exposés [314].

Les anti-H2, à l'instar des IPP, peuvent modifier le microbiote intestinal via l'augmentation du pH gastrique. Cependant leurs rôles sur les différents outcomes des ICIs est plus complexe et est moins tranché que celui des IPP. En effet, dans plusieurs études ils étaient analysés dans des groupes regroupant anti-H2 et IPP puisque le nombre de patients exposés à un anti-H2 est relativement faible comparativement à ceux exposés aux IPP. Par exemple, Pérez-Ruiz et al ont montré un impact significatif des anti-acides (p -value<0.0001) sur la survie globale. Cependant, seulement 4.3% du groupe était sous anti-H2, soit 6 patients sur 141 [331]. Dans l'étude de Cortellini et al, seulement 52 patients sur 1012 étaient exposés à un anti-H2. Ici cette classe ne semblait pas impacter la survie sans progression (HR=1.05 (IC95% [0.75-1.48]); p =0.7435) ni la survie globale (HR=1.04 (IC95% [0.69-1.56]); p =0.844) [306].

II-6-1-15) Les anti-arythmiques

Les anti-arythmiques ne semblent pas associés aux différents outcomes des ICI [263]. Dans les différentes études retrouvées dans la littérature, les β -bloquants sont les plus représentés. Ceux-ci n'ont pas été associés à une diminution de la survie

ou de la réponse aux ICI [333, 336, 342]. Plus étonnamment, dans une étude de Cortellini et al, ceux-ci ont été associés avec un meilleur taux de réponse globale [306]. Ici aussi le groupe était fortement disparate en termes de patients inclus. Deux méta-analyses ont été conduites et n'ont pas retrouvé d'impact sur la survie globale et la survie sans progression [343, 344]. Enfin, les antagonistes calciques (mais cette fois ci majoritairement des anti-hypertenseurs) ne semblent pas avoir d'impact également [306, 314].

II-6-1-16) Les probiotiques

Les probiotiques sont des compléments alimentaires ou des médicaments contenant des bactéries ou des levures non pathogènes qui modulent la prolifération bactérienne intestinale [345]. Ils peuvent être utilisés dans différentes indications, notamment les diarrhées (post antibiotiques majoritairement) et pourraient avoir un intérêt dans les différentes pathologies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn [346]. Par cette modulation de la composition du microbiote, les probiotiques pourraient impacter la réponse aux ICIs. A ce jour, peu d'études rétrospectives rapportent cet effet. Dans l'étude de Takada et al, l'utilisation de probiotiques n'était pas associée à une réduction ou une amélioration des différents outcomes des ICIs [347]. Le même constat a été fait dans deux autres études [303, 318]. Cependant, la composition exacte de ces probiotiques n'est pas décrite et il paraît peu probable qu'une supplémentation bactérienne ne comprenant pas des bactéries associées aux patients répondeurs puisse entraîner un quelconque bénéfice. L'administration de probiotiques spécifiquement sélectionnés pourrait avoir un intérêt chez les patients résistants aux ICIs ou progressants. En effet une supplémentation par *Akkermansia muciniphila* +/- *Enterococcus hirae* a permis à des souris de répondre à nouveau à l'immunothérapie. Plus récemment, Tomita et al a montré qu'une supplémentation par *Clostridium butyricum* chez des patients atteints de CBNPC permettait de restaurer l'efficacité du traitement [236].

II-6-2) Autres facteurs

II-6-2-1) L'alimentation

L'influence de l'alimentation sur les différents outcomes des ICIs est difficile à évaluer. Cependant, certaines données montrent un effet de l'alimentation sur les fonctions immunitaires et une possible modulation du microbiome de l'hôte [348]. Une

étude rétrospective sur une cohorte de patients atteints de mélanome a montré une amélioration de la survie sans progression chez les patients ayant un apport suffisant en fibres alimentaires (>20g/j). Ainsi une augmentation de 5g de fibres quotidiennes diminuait le risque de décès ou de progression de 30% [349]. Aussi une étude prospective a montré un impact positif d'un régime riche en fibre sur la réponse ainsi qu'une diminution de la fréquence des effets indésirables immuno-induits [350]. Un essai randomisé est en cours (NCT04645680).

Le régime alimentaire peut moduler le microbiote intestinal. De façon intéressante, certaines bactéries ou types bactériens corrélés aux patients répondeurs peuvent être majorés ou diminués en fonction des apports nutritionnels. Par exemple, une restriction calorique, une supplémentation en extrait de grenade, en polydextrose, resvératrol, en inuline ou en levure pourraient diminuer la prévalence d'*A.muciniphila* [351]. En revanche, un régime pauvre en cholestérol (ex : végétarien ou végétalien), riche en fibre et en glucides complexes a montré un taux plus élevé en Ruminococcaceae [352-354].

Bien qu'à ce jour il n'existe pas de stratégie utilisant le régime alimentaire pour modifier l'issue d'un traitement par ICI, cette modalité doit faire l'objet de recherches futures.

II-6-2-2) Autres

D'autres facteurs (la génétique, l'ethnicité ou encore le stress) jouent un rôle dans la composition du microbiote intestinal [355-357]. Ainsi ces facteurs pourraient modifier la réponse aux ICIs via cette modulation dans le cas où ils modifieraient le taux de types bactériens associés aux patients répondeurs ou résistants, ce qui reste à être démontré. Ainsi le rôle de ces facteurs sur la réponse n'est pas encore connu.

II-7) Autres interactions médicamenteuses

II-7-1) Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Les immunosuppresseurs et les ICIs ont un mécanisme d'action pharmacodynamique totalement opposé. En effet l'un va inhiber l'activation et la prolifération lymphocytaire T ou B tandis que l'autre a pour objectif de réactiver l'action antitumorale adaptative via l'activation lymphocytaire. Ainsi, l'association de ces deux classes thérapeutiques devrait soit réduire la réponse à l'immunothérapie ou à l'inverse entrainer un échappement aux immunosuppresseurs. Parmi ceux-ci, on

retrouve les anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus), les anti mTOR (sirolimus et everolimus), les anti métabolites (azathioprine et mycophénolate), ainsi que différents anticorps (bélatcept, basiliximab et sérum anti lymphocytaire). Ces traitements sont utilisés dans la prise en charge de pathologies auto-immunes ainsi que dans la prévention du rejet de greffe. Plusieurs études ont donc été conduites chez des populations atteintes de maladies auto-immunes ou greffées. Par exemple, un patient greffé rénal de 77 ans et atteint d'un mélanome métastatique a été traité par ipilimumab sans réponse clinique. Celui-ci était également sous tacrolimus. Après échec, une deuxième ligne par nivolumab a été conduite sans bénéfice clinique également [358]. D'autres études ont pu retrouver une réponse aux ICIs chez les patients transplantés bien que le taux de réponse objective fût amélioré lorsque le traitement immunosuppresseur était réduit ou arrêté avant l'initiation de l'ICI [359]. Ainsi, une immunosuppression maintenue à l'initiation de l'ICI semble réduire la probabilité de réponse, bien que l'effet exact soit incertain étant donné le peu de données rapportées. Concernant le risque de rejet de greffe, celui-ci semble plus important en cas de greffe solide (notamment rénale) et par l'utilisation d'un anti PD-(L)1 comparativement à l'ipilimumab [360, 361].

De par leur mécanisme d'action, les corticoïdes peuvent également être immunosuppresseurs. Plusieurs études ont déjà montré leur rôle délétère sur le statut de la réponse et sur la survie des patients traités par ICIs [336, 338]. La dose est également corrélée. En effet, plus la dose est élevée, plus la réponse immunitaire est impactée, ainsi il a été retrouvé un rôle délétère des corticoïdes au-dessus de 10mg/j équivalent prednisone [338]. Cet impact négatif est retrouvé dès l'initiation de l'ICI (figure 19).



Figure 19: Survie globale des patients traités par ICI et par corticoïdes en fonction de A la dose de corticoïdes, B la prise en charge d'EI ou la prise de corticoïdes à l'initiation de l'ICI [338].

En revanche, la prise en charge d'Els immuno-induits par corticoïdes ne réduit pas la survie des patients [338, 362].

Les anti-CD20, tel que le rituximab, peuvent entraîner une lymphodéplétion principalement sur les LB mais aussi sur les LT CD4 voir les LT CD8 pouvant limiter la réponse immunitaire [363]. Dans un case report, le rituximab a été associé au pembrolizumab pour la prise en charge d'un lymphome folliculaire réfractaire sans problème particulier [364]. De façon intéressante, les anti-CD20 pourraient réguler l'expression de certains points de contrôle immunitaires. Par exemple, une étude in vitro a montré une surexpression de TIGIT et Tim-3 ce qui inhiberait les lymphocytes NK malgré le blocage de l'axe PD-1/PD-L1. Ainsi, il y aurait une diminution de l'activité cytotoxique directe mais aussi du mécanisme d'ADCC (car il y aurait moins de production d'anticorps) [365]. Ici, il n'y avait pas d'impact du blocage concomitant de ces points de contrôle car il s'agit de recherche en hématologie et les cellules cancéreuses, dans ce cas, n'expriment pas de ligands de TIGIT et Tim-3. En revanche, TIGIT est exprimé par les lymphocytes Treg. Si le Treg fixe du CD155 tumoral, celui-ci produit de l'IL-10 ce qui inhibe les fonctions effectrices des LT et NK [366]. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour d'étude confirmant ou infirmant le risque d'interaction.

Une autre interaction possible est la coadministration d'un ICI avec le natalizumab. Cet anticorps est indiqué dans la sclérose en plaque et son mécanisme d'action repose sur l'inhibition des molécules d'adhésion des leucocytes et en particulier des lymphocytes. En effet, le natalizumab se fixe sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines empêchant ainsi la transmigration des lymphocytes à travers l'endothélium et donc la barrière hémato-encéphalique [367]. En cas de métastase cérébrale d'un cancer traité par ICIs, l'administration de natalizumab pourrait théoriquement inhiber le passage de lymphocytes activés pouvant lyser la tumeur cérébrale et donc entraîner un échec thérapeutique. En revanche, le natalizumab pourrait être intéressant dans la prise en charge des Els neurologiques centraux immuno-induits [368].

II-7-2) Les vaccins

Depuis l'arrivée sur le marché des ICIs, des questions concernant la sécurité et l'effectivité du médicament ont été posées en cas de vaccination concomitante. Il existe peu de données à ce sujet mais elles sont rassurantes. En effet, Mei et al a montré un taux de réponse objective et un taux de control de la maladie comparable

entre le groupe vacciné contre la COVID-19 et le groupe non vacciné chez 2 048 patients atteints de cancer et recevant un traitement anti PD-1 [369]. Aussi, une méta-analyse sur la vaccination grippale n'a pas rapporté de différence significative en termes de survenue d'EI immuno-induits ni de différence sur les arrêts de traitements [370]. Enfin, des données similaires ont été retrouvées pour la vaccination COVID-19, ainsi qu'une absence de surrisque de survenue ou de récurrence d'un nouvel EI immuno-induit dans les 30 jours suivant la vaccination COVID-19 [371, 372].

II-7-3) Traitement concomitant ou séquentiel avec les ICI et majoration de la toxicité

Comme décrit dans la partie II-3, certaines altérations oncogéniques entraînent une résistance aux ICI. Ainsi, les thérapies ciblées restent à ce jour la meilleure option pour la prise en charge de ces cancers. Malheureusement, une majorité des cancers traités par des thérapies ciblées vont progresser et la combinaison d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) avec un ICI serait une stratégie thérapeutique intéressante pour ces patients. C'est donc logiquement que des essais cliniques ont eu lieu dans ce sens. Cependant, l'utilisation des ICI de manière concomitante, avant ou après un ITK, a suscité de nouvelles inquiétudes quant à un risque accru d'EI. En effet, l'étude TATTON a évalué la combinaison de l'osimertinib avec le durvalumab dans le CBNPC et a mis en évidence un taux élevé de pneumopathies interstitielles parmi les patients traités par la combinaison (38 % des patients recevant une thérapie combinée, contre 2,9 % pour un ITK seul et 2 % pour un ICI seul) [373]. Cette étude a donc été stoppée pour toxicité inacceptable. Depuis, d'autres études ont montré ce surrisque de toxicité pulmonaire lorsque l'osimertinib était initié dans une période de moins de 3 mois après l'arrêt de l'ICI, ou administré en même temps qu'un anti PD-(L)1 [374, 375]. Aussi, le crizotinib pourrait être associé à un surrisque d'hépatite lorsque celui-ci est initié après un ICI ou concomitamment [376, 377]. Le mécanisme de cette possible interaction n'a pas été élucidé à ce jour. Cependant, ITK et ICI peuvent tous deux provoquer ce type d'EI. Il est donc complexe de déterminer si l'EI est immuno-induit ou si l'ITK est responsable ou encore s'il s'agit d'effets synergiques. Le fait que l'osimertinib était associé à un surrisque de pneumopathies dans une période de 3 mois après l'arrêt d'un ICI et le fait que des concentrations résiduelles de nivolumab ont été retrouvées chez les patients ayant développé un EI [378] pourrait être expliqué par un mécanisme de potentialisation impliquant le système immunitaire.

Certains des EI ont été pris en charge efficacement par une corticothérapie. Ce résultat pourrait également aller dans le sens d'une implication du système immunitaire. Une des possibilités serait une réponse dysimmunitaire lymphocyte T médiée (entraîné par l'ICI) entraînant un certain nombre de lésions pulmonaires, puis qu'une inhibition d'EGFR pourrait inhiber la régénération du tissu épithélial endommagé. En effet certaines études ont montré qu'un ITK ciblant EGFR peut favoriser l'apoptose et inhiber la différenciation de cellules épithéliales alvéolaires [379]. Egalement, les ITK ciblant EGFR pourraient majorer la production d'IL-6 entraînant ainsi une majoration de l'inflammation du parenchyme pulmonaire [380]. Les ITK ciblant EGFR pourraient également déréguler l'équilibre pro et anti apoptotique du TNF et donc majorer la mort cellulaire [381]. Des effets off target ne peuvent également être exclus.

Le sotorasib cible la mutation G12C du gène KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) et est majoritairement utilisé dans les CBNPC mutés. L'étude CodeBreak 100/101 a combiné cette thérapie ciblée avec du pembrolizumab ou de l'atezolizumab. Ainsi des perturbations du bilan hépatique (grade 3-4) était plus fréquentes dans le groupe traitement concomitant [382].

Aussi, l'association IPP et ICI pourrait majorer le risque de toxicité rénale [383]. Ce constat a également été mis en évidence dans une méta-analyse incluant 9 études rétrospectives et 5927 patients. Cette étude montre d'une part un surrisque lié à la prise concomitante d'IPP mais également par la prise d'AINS, de diurétiques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [384].

II-8) Modification pharmacocinétique : un rôle de la cachexie et de l'hypercatabolisme ?

La cachexie est un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte irréversible du tissu adipeux et des muscles squelettiques via une anorexie, une majoration du métabolisme et du catabolisme protéolytique [385]. On peut retrouver ce syndrome dans plusieurs pathologies chroniques telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou les cancers [385, 386]. Déjà, de nombreuses études rétrospectives ont montré que les patients cachectiques ou sarcopéniques atteints de CBNPC ou de mélanomes, traités par ICI, avaient une survie globale plus faible [387-391]. Bien que la dose d'ICI administrée ne semble pas corrélée à la réponse (augmenter les doses n'améliore pas la réponse du fait d'une probable

saturation des récepteurs) [392], la clairance semble associée à la survie. En effet, Turner et al a montré qu'une clairance basale (CL_0) élevée de l'ICI était associée à une réduction de la survie (8,4 vs 23 mois) [393]. De façon intéressante, les patients ayant une CL_0 plus élevée et une survie réduite présentaient des caractéristiques cliniques de cachexie avec notamment une perte de poids et une réduction du taux d'albumine sérique [393]. La cachexie pourrait donc être un facteur prédictif important de la réponse au pembrolizumab, indépendamment des taux circulants de l'ICI et dont le biomarqueur serait une clairance élevée. Il existe plusieurs hypothèses de cette élimination majorée des ICI. L'hypercatabolisme protéolytique en est une mais peu de données sont disponibles [394]. L'autre hypothèse serait une modulation des récepteurs impliqués dans le recyclage des anticorps (FcRn) ou dans leur élimination et la réponse immunitaire (FcγRI et FcγRIIb). Le récepteur néonatal au fragment Fc (FcRn) joue un rôle protecteur de la dégradation des IgG via un système de recyclage [395]. Plusieurs anticorps monoclonaux sont de type IgG, comme le pembrolizumab, et sont donc sujets à ce système de protection [394]. De façon intéressante, dans une étude sur modèles murins, l'expression de Fcgrt (gène du FcRn) était diminuée chez les souris cachectiques et atteintes de cancer et ce de façon concomitante avec une clairance du pembrolizumab plus élevée [396]. Plusieurs études animales ont montré que FcγRI et FcγRIIb seraient impliqués dans la réponse et dans la pharmacocinétique des ICI [397-399]. Dans une étude de Reamilly et al, l'expression de ces récepteurs était modulée par la cachexie et la clairance de l'ICI semblait liée à l'expression de ces récepteurs Fc [400]. Ces études sont encore préliminaires car majoritairement sur modèle animal mais sont d'importance majeure pour la compréhension de la variabilité pharmacocinétique des ICI en situation d'hypercatabolisme et de cachexie.

Malgré de nombreux signaux orientant vers un impact délétère des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et une variabilité pharmacocinétique des ICI, la majorité de ces résultats ne sont pas confirmés. En effet, les populations étudiées sont issues de cohortes rétrospectives dont le niveau de preuve est considéré comme faible. En l'absence d'études prospectives disponibles, les méta-analyses, en colligeant l'intégralité des données disponibles, permettent d'augmenter ce niveau de preuve. Dans cette seconde partie de thèse, nous nous sommes intéressés à un problème fréquemment rencontré en pratique clinique : la

coprescription d'IPP et d'ICI. Aucune donnée prospective n'est disponible et nous avons donc choisi de réaliser une méta-analyse afin d'évaluer l'impact des IPP sur la survie des patients traités par ICI.

PARTIE 2 : REALISATION D'UNE META-ANALYSE :
LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON
ALTERENT-IL L'EFFICACITE DES INHIBITEURS DE
POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES ?

I) Matériels et méthodes

I-1) Identification des publications d'intérêts

Pour effectuer cette revue systématique de la littérature concernant le rôle des IPP sur la SG et la SSP des patients traités par ICIs en oncologie solide, toutes les publications pertinentes ont été recherchées sur les bases de données PubMed et Cochrane avec les mots clés et les Medical Subject Headings (MeSH) suivants : “immunotherapy”, “immune checkpoint inhibitor”, “PDL-1 antibody”, “PD1-antibody”, “CTLA-4 inhibitor”, “pembrolizumab”, “atezolizumab”, “ipilimumab”, “nivolumab”, “durvalumab”, “proton pump inhibitor”, “pantoprazole”, “omeprazole”, “rabeprazole”, “esomeprazole”, “lansoprazole”, “dexlansoprazole”, “concomitant medication”, “chronic medication”, “survival”, “overall survival”, and “progression free survival.” [297]. Des recherches supplémentaires ont également été réalisées directement sur Internet dans le but de trouver d'autres études.

Toutes les études présentant les associations de mots-clés précédemment cités ont été incluses. La stratégie de recherche était la suivante: “(immunotherapy OR immune checkpoint inhibitor OR PDL-1 antibody OR PD1-antibody OR CTLA-4 inhibitor OR pembrolizumab OR atezolizumab OR ipilimumab OR nivolumab OR durvalumab) AND (proton pump inhibitor OR omeprazole OR pantoprazole OR rabeprazole OR esomeprazole OR lansoprazole OR dexlansoprazole OR concomitant medication OR chronic medication) AND (survival OR overall survival OR progression-free survival)” [297].

Seules les études répondant aux critères suivants ont été incluses [297] :

- Elles devaient inclure des patients diagnostiqués pour des tumeurs malignes avancées ou métastatiques (tous types de cancers) traités par ICIs.
- Les ICIs pouvaient être administrés seuls ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux indépendamment de la ligne thérapeutique.
- L'association entre l'utilisation d'un IPP et les différents critères (SG et/ou SSP) des ICIs en cas de coprescription devait être évaluée en comparant un groupe avec IPP et un groupe sans IPP sur la base de leur utilisation chronique
- Le Hazard ratio pour la SP et la SSP, avec son intervalle de confiance à 95%, était nécessaire.

Les publications ne répondant pas aux critères précédents cités ont été exclues, ainsi que les cas cliniques (ou case report) et les études portant sur des modèles animaux.

Les revues de la littérature (systématiques ou non) et les méta-analyses n'ont pas été incluses dans l'analyse, mais ont été examinées, notamment au niveau de leurs bibliographies, pour trouver d'éventuelles publications manquantes. Les études qui ne présentaient pas toutes les informations sur les patients (baseline characteristics) ou suffisamment de données sur la survie ont été exclues également. Seuls les articles complets et les résumés contenant des données suffisantes ont été sélectionnés. Les études qui n'avaient pas encore été totalement publiées n'ont pas été incluses dans la méta-analyse. La bibliographie de chaque article a été examinée afin d'identifier d'autres articles d'intérêts. Les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) ont été utilisées. Les articles publiés jusqu'en novembre 2022 ont été inclus [297].

I-2) Évaluation de la qualité des publications sélectionnées

La Newcastle Ottawa quality assessment scale (NOS) [401] a été utilisée pour évaluer la qualité des publications incluses dans la méta-analyse. Chaque étude a été évaluée sur trois aspects [297] :

- La sélection des groupes (représentativité de la cohorte exposée, sélection de la cohorte non exposée, vérification de l'exposition, démonstration que le résultat recherché n'était pas présent au début de l'étude),
- La comparabilité des groupes
- La vérification des résultats (évaluation des résultats, suivi suffisant pour l'apparition de l'évènement, adéquation de la cohorte de suivi).

Deux investigateurs ont été chargés de noter indépendamment toutes les études incluses sur un maximum de 9 points. Les études ayant obtenu moins de six points ont été exclues de la méta-analyse. Les deux investigateurs ont noté les études de façon indépendante afin d'éviter tout biais. En cas de scores discordants, l'étude a été réévaluée et un consensus a été trouvé après discussion entre les auteurs [297].

I-3) Extraction des données

Deux investigateurs ont évalué indépendamment l'éligibilité des études incluses dans la méta-analyse. Un investigateur qualifié à réaliser des analyses statistiques a extrait certaines données des études :

- Premier auteur,
- Année de publication,
- Nombre d'utilisateurs et de non-utilisateurs d'IPP,
- Hazard ratio et intervalle de confiance à 95 % pour la SSP et/ou la SG entre les utilisateurs et les non-utilisateurs d'IPP

Un autre investigateur a été chargé d'extraire les données suivantes :

- Type d'étude,
- Nombre de patients inclus,
- Âge et sexe des patients,
- Score ECOG PS,
- Région,
- Type de cancer,
- Ligne de traitement,
- ICI utilisé,
- Type de traitement IPP,
- Fenêtre d'utilisation des IPP,
- Efficacité de l'ICI

I-4) Analyse statistique

Les HR et les IC95% pour la SSP et la SG ont été calculés pour comparer l'impact de l'utilisation des IPP sur le traitement par ICI. Un HR > 1,0 indique un meilleur résultat dans le groupe non traité par IPP. En revanche, un HR < 1,0 oriente vers un effet favorable de l'utilisation des IPP. La significativité a été déterminée à l'aide du test Q de Cochran. Les p-values inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives [297].

L'hétérogénéité des études a été estimée à l'aide du test Q de Cochran et I². Pour le test Q, une p-value <0,10 représentait une hétérogénéité statistiquement significative. Lorsque le test I² était supérieur à 50 %, on considérait qu'il existait une hétérogénéité importante entre les études. Pour les études à faible hétérogénéité (p<0,10 et I² ≤50%), un modèle à effets fixes a été utilisé, tandis que pour les études à forte hétérogénéité (p<0,10 et I²>50%), un modèle à effets aléatoires a été utilisé [297].

Des analyses de sous-groupes ont été réalisées afin de minimiser l'impact de l'hétérogénéité des études et donc d'objectiver si l'influence de l'utilisation des IPP variait entre les différents groupes d'intérêt (région, type de cancer, type d'ICI, ligne de traitement et fenêtre d'utilisation des IPP) [297].

Des analyses de sensibilité ont également été réalisées en utilisant l'approche "une étude supprimée" afin d'évaluer son effet sur le HR global.

Des funnel plots avec des tests de régression d' Egger ont été utilisés pour examiner les biais de publication entre les études [297].

Toutes les analyses statistiques et les forest plots ont été réalisés grâce à Review Manager (RevMan 5.4 ; The Cochrane Collaboration, Oxford, Royaume-Uni) [297].

II) Résultats

II-1) Résultats de la recherche

2 995 publications ont été collectées à partir de la recherche primaire. 2 919 ont été d' emblée exclues car elles traitaient d' autres sujets scientifiques ou étaient des études animales. 71 études ont été incluses pour analyse du texte intégral. Parmi elles, 30 ont été exclues pour les raisons suivantes [297] :

- 10 étaient des revues et/ou des méta-analyses,
- 11 n'étaient pas pertinentes car des données étaient manquantes, notamment sur les résultats ou les HR n'étaient pas disponibles,
- 8 étaient des études ne portant pas sur les ICI,
- 1 étude incluait la même cohorte de patients qu'une autre publication déjà incluse.

Au final, 41 publications étaient éligibles et ont été incluses dans la méta-analyse : « Afzal et al., 2019 ; Araujo et al., 2021 ; Baek et al., 2021 Buti et al., 2021 ; Castro Balado et al., 2021 ; Chalabi et al., 2020 ; Conde-Estenez et al., 2021 ; Cortellini et al, 2020 ; Cortellini et al, 2021 ; Failing et al, 2016 ; Fukuokaya et al, 2021 ; Gaucher et al, 2021 ; Giordan et al, 2021 ; Hakozaiki et al, 2018 ; Homicsko et al, 2022 ; Hopkins et al, 2020 et 2021 ; Hossain et al, 2020 ; Husain et al, 2021 ; Iglesias-Santamaria, 2019 ; Jun et al, 2021 ; Kostine et al, 2021 ; Kulkarni et al, 2019 ; Kunimitsu et al, 2021 ; Miura et al, 2021 ; Mollica et al, 2021 ; Nguyen et al, 2019 ; Okuyama et al, 2022 ; Peng et al, 2021 ; Perez-Ruiz et al, 2020 ; Rassy et al, 2022 ; Routy et al, 2017 ; Ruiz-Banobre et al, 2021 ; Spakowicz et al, 2020 ; Stein et al, 2021 ; Stokes et al, 2021 ; Svaton et al, 2020 ; Takada et al, 2022 ; Tomita et al, 2022 ; Tomisaki et al, 2022 ; Zhao et al, 2019 » [297].

La figure 20 présente le diagramme PRISMA d'identification et de sélection des articles.

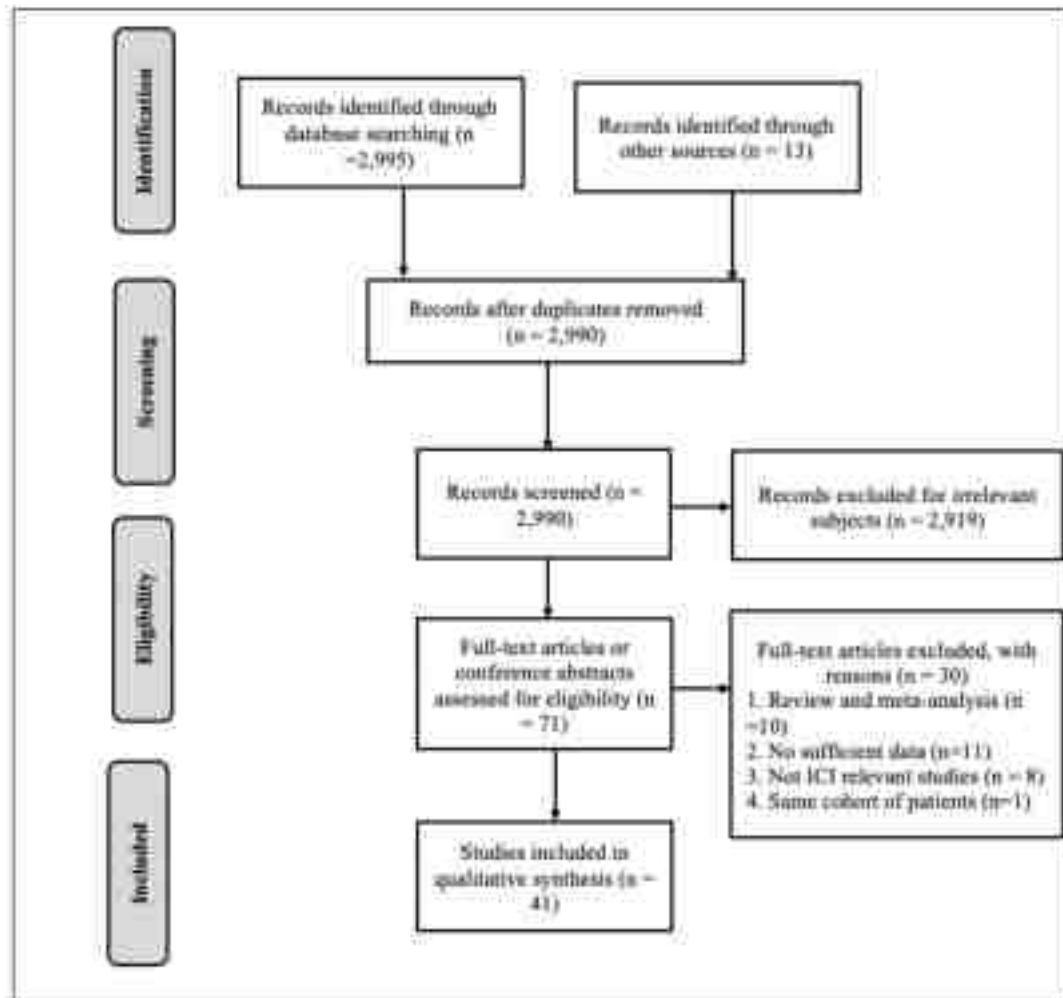


Figure 20 : Diagramme PRISMA de la sélection des études pour la méta-analyses selon Lopes et al [297].

II-2) Caractéristiques des publications incluses

Les caractéristiques (baseline characteristics) des publications incluses sont présentées dans le tableau 5. Toutes ces études étaient rétrospectives (tableau 13) et ont inclus 20 042 patients au total. Parmi ces patients, 8 647 (43,1 %) avaient pris des IPP avant (30, 60 ou 90 jours avant l'instauration des ICI), pendant et/ou après (30 à 60 jours) le traitement par immunothérapie. Le cancer le plus fréquent observé dans ces études était le CBNPC, avec 11 555 cas (57,7 %). Toutes les publications ont évalué l'impact de l'utilisation des IPP sur la SG et/ou la SSP. Une étude montrait un impact positif, 21 un impact négatif et 18 aucun effet significatif des IPP. Toutes les valeurs de HR ont été extraites d'une analyse univariée ou multivariée (si disponible). Les agents utilisés pour les traitements d'immunothérapie étaient des anti PD-1, des anti PD-L1 et des anti CTLA-4 en première ligne, en deuxième ligne ou plus.

Tableau 5 : Caractéristiques des publications incluses selon Lopes et al [297].

Author	Year	Patient number	Region	Male (%)	Median age	ECOG PS 0-1/ ≥ 2	Cancer type	ICI treatment	Treatment line	ICI monotherapy or association	PPI	No PPI	PPI treatment	PPI use window
Afzal [402]	2019	120	America	NA	65	NA	Melanoma	Pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab	NA	Monotherapy or association	29	91	Omeprazole (majority)	At the start of ICI
Araujo [403]	2021	216	America	NA	59	199/17	Multiple	Anti PD1, anti PD-L1	NA	NA	57	NA	NA	60 days prior ICIs initiation
Baek [342]	2022	1646	Asia	1323 (80)	66	NA	NSCLC	Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab	Second or beyond	NA	823	823	NA	Within 30 days prior ICIs initiation
Buti [337]	2021	217	Europe	148 (68,2)	69	189/28	Multiple	Anti PD-1, anti PD-L1, anti CTLA-4	First, second or beyond	Monotherapy	104	113	NA	NA
Castro Balado [404]	2021	49	Europe	37 (75,5)	66	NA	NSCLC	Pembrolizumab	First	Monotherapy	26	23	NA	NA
Chalabi [257]	2020	757	America/Europe	471 (62,2)	NA	755/NA	NSCLC	Atezolizumab	Second or beyond	Monotherapy	234	523	Omeprazole (majority)	Within 1 month before or after ICIs initiation
Conde-Estevez [405]	2021	70	Europe	53 (75,7)	66	62/8	NSCLC	Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab	Second or beyond	Monotherapy	59	11	NA	NA
Cortellini [306]	2020	1012	Europe	647 (63,9)	69	870/142	Multiple	Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	First, second or beyond	Monotherapy	491	521	NA	NA
Cortellini [336]	2021	950	Europe	625 (65,8)	70	785/165	NSCLC	Pembrolizumab	First	Monotherapy	474	476	NA	NA
Failing [314]	2016	80	America	NA	58	NA	Melanoma	Ipilimumab	First	Monotherapy	17	63	Omeprazole (majority), pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole	At the start of ICI
Fukuokaya [406]	2022	227	Asia	165 (72,7)	70	NA	Urothelial carcinoma	Pembrolizumab	Second or beyond	Monotherapy	86	141	Esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, rabeprazole, vonoprazan	Within 1 month before or after ICIs initiation
Gaucher [263]	2021	372	Europe	244 (65,6)	64	295/77	Multiple	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab	First, second or beyond	Monotherapy or association	149	223	NA	At the ICI initiation or in the following 60 days
Giordan [265]	2021	212	Europe	143 (68)	64	161/50	Multiple	Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab	First, second or beyond	Monotherapy or association	74	138	Omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole	Within 30 days prior ICIs initiation
Hakozaki [407]	2018	90	Asia	57 (63,3)	67	64/26	NSCLC	Nivolumab	Second or beyond	Monotherapy	47	43	NA	Within 30 days prior ICIs initiation
Homicsko [408]	2022	1505	Majority America/Europe	951 (63,2)	NA	1498/7	Melanoma	Nivolumab, ipilimumab	First	Monotherapy or association	291	1214	Omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, dexlansoprazole	Within 30 days prior ICIs initiation
Hopkins [409]	2020	1360	America/Europe	NA	68	1336/24	Urothelial carcinoma	Atezolizumab	First, second	Monotherapy	471	889	Omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole, dexlansoprazole	Within 30 days prior or after ICIs initiation

Hopkins [410]	2021	1202	Worldwide	720 (59,9)	63	1202/0	NSCLC	Atezolizumab	First	Association	441	761	Omeprazole, pantoprazole	Within 30 days prior or after ICIs initiation
Hossain [411]	2020	63	Oceania	NA	NA	NA	NSCLC	NA	NA	NA	34	29	NA	30 days after ICIs initiation
Husain [412]	2021	1091	America	647 (59,3)	62	813/184	Multiple	Anti PD1, anti PD-L1, anti CTLA-4, other	First, second or beyond	NA	415	676	NA	At the same time of ICI
Iglesias-Santamaria [272]	2019	102	Europe	84 (82,2)	66	91/4	Multiple	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	First, second or beyond	NA	78	23	NA	NA
Jun [413]	2021	314	America/Europe/Asia	248 (79)	66	NA	Hepatocellular carcinoma	Anti PD-1, anti CTLA-4	First, second or beyond	Monotherapy or association	85	229	Omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, Rabeprazole, dexlansoprazole	Within 30 day prior ICI initiation
Kostine [338]	2021	634	Europe	443 (70)	65	528/98	Multiple	Anti CTLA-4, anti PD1, anti PD-L1	First or beyond	NA	239	396	Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole	Within 30 days before or after ICIs initiation
Kulkarni [414]	2019	203	Europe	NA	NA	NA	Multiple	Anti PD-1, anti PD-L1	NA	NA	74	129	NA	Within 1 month before ICIs initiation
Kunimitsu [415]	2022	79	Asia	59 (74,7)	72	56/23	Urothelial carcinoma	Pembrolizumab	First, second or beyond	Monotherapy	45	34	Lansoprazole, esomeprazole, rabeprazole, vonoprazan	within 60 days prior and/or 30 days after treatment initiation
Miura [303]	2021	300	Asia	226 (75,3)	65	246/54	NSCLC	Nivolumab, pembrolizumab	First, second or beyond	Monotherapy	163	137	NA	NA
Mollica [416]	2021	219	America/Europe	155 (71)	61	NA	Renal cell carcinoma	Nivolumab, ipilimumab	First, second or beyond	Monotherapy or association	113	106	NA	30 days before ICIs initiation
Nguyen [417]	2019	95	Asia	62 (65,3)	68	NA	Multiple	Nivolumab	NA	Monotherapy	40	55	NA	2 week during the ICI administration
Okuyama [418]	2022	155	Asia	109 (70,3)	72	121/34	Urothelial carcinoma	Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab and durvalumab	Second or beyond	NA	99	56	NA	Within 30 day before or during the ICI therapy
Peng [339]	2022	233	America	130 (55,8)	64	186/47	Multiple	Nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab	First, second or beyond	Monotherapy or association	89	144	NA	Within 30 days before or after ICIs initiation
Pérez-Ruiz [331]	2020	253	Europe	176 (70)	61	216/31	Multiple	Anti CTLA-4, anti PD-1	First, second or beyond	NA	135	118	NA	Within 60 days prior to 30 days after
Rassy [419]	2022	707	Europe	546 (72,2)	64	568/103	Renal cell carcinoma	Nivolumab	Second or beyond	Monotherapy	196	511	NA	At the same time of ICI
Routy [232]	2017	249	Europe	177 (71,1)	63	NA	Multiple	Anti PD-1, anti PD-L1, anti CTLA-4	First, second or beyond	Monotherapy or association	187	62	NA	Within 60 days prior to 30 days after
Ruiz-Banobre [420]	2021	119	Europe	96 (81)	69	99/20	Urothelial carcinoma	Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab	First, second or beyond	Monotherapy	54	65	NA	Within 30 day prior ICI initiation
Spakowicz [421]	2020	689	America	402 (58,3)	62	457/139	Multiple	Atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab and tremelimumab	NA	NA	255	434	NA	Within 30 day prior ICI initiation
Stein [422]	2021	232	Europe	NA	NA	NA	Melanoma	Nivolumab, pembrolizumab	First or beyond	NA	86	146	NA	At the same time of ICI
Stokes [423]	2021	3634	America	3525 (97)	69	NA	NSCLC	Nivolumab, pembrolizumab, durvalumab and atezolizumab	NA	NA	2159	1475	Omeprazole (majority)	Within 90 days ICIs initiation

Svaton [318]	2020	224	Europe	133 (59,3)	67	220/4	NSCLC	Nivolumab	First, second or beyond	NA	64	160	Omeprazole, pantoprazole, lansoprazole	Within 30 days before or after ICIs initiation
Takada [347]	2022	95	Asia	78 (82,1)	69	89/6	NSCLC	Nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab	NA	Monotherapy or chemotherapy combination	37	58	Esomeprazole, lansoprazole, Rabeprazole, omeprazole, vonoprazan	the same time of ICI
Tomita [236]	2022	118	Asia	99 (83,8)	68	52/20	NSCLC	nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab	First, second or beyond	Monotherapy or chemotherapy combination	72	46	Esomeprazole, lansoprazole, Rabeprazole, omeprazole, vonoprazan	Within 30 days before or after ICIs initiation
Tomisaki [424]	2022	40	Asia	30 (75)	72	NA	Urothelial carcinoma	Pembrolizumab	Second or beyond	Monotherapy	15	25	NA	Within 60 days before or 30 days after ICIs initiation
Zaho [425]	2019	109	Asia	89 (81,7)	62	107/2	NSCLC	Pembrolizumab, nivolumab and camrelizumab	First, second or beyond	Monotherapy or chemotherapy combination	40	69	NA	Within 1 month before or after ICIs initiation

PPI: proton pump inhibitor; ICI: immune checkpoint inhibitor; NA: not available; ECOG PS: Eastern cooperative group performance status; NSCLC: non-small cell lung cancer; ICI: immune checkpoint inhibitor; PD-1; programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed cell death ligand 1; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4.

II-3) Résultats de l'évaluation de la qualité des publications

Toutes les publications ont été notées de six à huit points, sur un maximum de 9 points, et aucune étude n'a été exclue de la méta-analyse. Les études et leurs scores sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Score NOS des publications incluses et HR de la SG et de la SSP selon Lopes et al [297].

Author	Year	Type of study	Outcomes	OS HR (95% CI)	PFS HR (95% CI)	NOS score
Afzal	2019	Retrospective	OS and PFS	1,01 (0,4-2)	0,3 (0,1-0,7)	6
Araujo	2021	Retrospective	OS, PFS	1,73 (1,23-2,44)	2,36 (1,67-3,34)	7
Baek	2021	Retrospective	OS	1,64 (1,25-2,17)	NA	8
Buti	2021	Retrospective	OS and PFS	1,57 (1,13-2,18)	NA	6
Castro Balado	2021	Retrospective	OS and PFS	0,4 (0,17-0,93)	0,98 (0,43-2,21)	7
Chalabi	2020	Retrospective	OS and PFS	1,45 (1,2-1,75)	1,3 (1,1-1,53)	9
Conde-Estevez	2021	Retrospective	PFS	NA	2,91 (0,88-9,65)	6
Cortellini	2020	Retrospective	OS and PFS	1,26 (1,04-1,52)	1,26 (1,07-1,48)	8
Cortellini	2021	Retrospective	OS and PFS	1,49 (1,26-1,77)	1,32 (1,13-1,54)	7
Failing	2016	Retrospective	OS and PFS	0,44 (0,17-1,15)	0,6 (0,34-1,06)	8
Fukuokaya	2021	Retrospective	OS and PFS	2,02 (1,28 – 3,18)	1,7 (1,23-2,35)	8
Gaucher	2021	Retrospective	OS	0,8 (0,6-1,08)	NA	7
Giordan	2021	Retrospective	OS and PFS	1,89 (1,29-2,9)	1,51 (1,11-2,05)	8
Hakozaki	2018	Retrospective	OS and PFS	1,9 (0,8-4,51)	NA	6
Homicsko	2022	Retrospective	OS and PFS	CheckMate 069 : 2 (0,94-4,26) CheckMate 067 : 0,9 (0,57-1,42) CheckMate 066 : 1,07 (0,67-1,7)	CheckMate 069 : 2,17 (1,1-4,25) CheckMate 067 : 1,03 (0,7-1,52) CheckMate 066 : 1,13 (0,74-1,17)	8
Hopkins	2020	Retrospective	OS and PFS	1,52 (1,27-1,83)	1,38 (1,18-1,62)	8
Hopkins	2021	Retrospective	OS and PFS	1,53 (1,21-1,95)	1,34 (1,12-1,61)	8
Hossain	2020	Retrospective	OS and PFS	1,66 (0,81-3,42)	1,34 (1,12-1,61)	6
Husain	2021	Retrospective	OS	1,99 (1,15-3,45)	NA	7
Iglesias-Santamaria	2019	Retrospective	OS and PFS	0,79 (0,4-1,56)	0,75 (0,42-1,34)	8
Jun	2021	Retrospective	OS	1,14 (0,84-1,54)	NA	7
Kostine	2021	Retrospective	OS and PFS	1,7 (1,4-2,08)	1,37 (1,12-1,66)	7
Kulkarni	2019	Retrospective	OS and PFS	NSCLC : 1,55 (1 - 2,4) Renal cell carcinoma : 1,01 (0,39 - 2,62)	NSCLC : 1,15 (0,79 - 1,66) Renal cell carcinoma : 1,03 (0,53 - 1,97)	6
Kunimitsu	2022	Retrospective	OS and PFS	0,8 (0,4-1,56)	1,44 (0,79-2,6)	8
Miura	2021	Retrospective	OS	1,36 (0,96-1,91)	NA	8
Mollica	2021	Retrospective	OS and PFS	Nivolumab + ipilimumab : 1,12 (0,38 - 3,27) Nivolumab : 0,81 (0,53 - 1,24)	Nivolumab + ipilimumab : 1,04 (0,49 - 2,2) Nivolumab : 1,05 (0,73 - 1,5)	8
Nguyen	2019	Retrospective	OS and PFS	1,51 (0,87 - 2,6)	1,29 (0,8 - 2,07)	6
Okuyama	2022	Retrospective	OS and PFS	1,78 (1,03-3,07)	1,72 (1,07-2,77)	7
Peng	2022	Retrospective	OS and PFS	1,22 (0,8-1,96)	1,05 (0,76-1,45)	8
Perez-Ruiz	2020	Retrospective	OS	2,6 (1,6-4,22)	NA	7
Rassy	2022	Retrospective	OS and PFS	1,24 (0,98-1,58)	0,89 (0,74-1,08)	6
Routy	2017	Retrospective	OS and PFS	1,15 (0,87 - 1,53)	1,12 (0,83 - 1,51)	6
Ruiz-Banobre	2021	Retrospective	OS and PFS	1,83 (1,11-3,02)	1,94 (1,22-3,09)	9
Spakowicz	2020	Retrospective	OS	0,99 (0,85-1,16)	NA	6
Stein	2021	Retrospective	OS	1,83 (1,2-2,78)	NA	8
Stokes	2021	Retrospective	OS	0,96 (0,89-1,04)	NA	7

Svaton	2020	Retrospective	OS and PFS	0,822 (0,487-1,388)	0,737 (0,485-1,121)	8
Takada	2022	Retrospective	OS and PFS	2,55 (1,31-4,99)	4,12 (2,28-7,46)	7
Tomita	2022	Retrospective	OS	2,47 (1,28-4,74)	NA	7
Tomisaki	2022	Retrospective	OS and PFS	4,0 (1,22-13,15)	3,36 (1,17-9,60)	7
Zaho	2019	Retrospective	OS and PFS	1,47 (0,7-3,06)	1,1 (0,65-1,85)	8

OS: overall survival; PFS: progression free survival; HR: hazard ratio; NOS: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale; CI: confidence interval.

II-4) Effets de l'utilisation concomitante des IPP sur la survie globale et la survie sans progression

L'étude de Homicsko et al comportait trois études Checkmate, il a donc été nécessaire de les séparer en trois cohortes distinctes. Ainsi, parmi les 41 publications sélectionnées pour la méta-analyse, 42 cohortes ont fourni des données sur la SG (soit 19 972 patients) et 31 cohortes ont fourni des données sur la SSP (soit 11 086 patients) [297].

Une association statistiquement significative entre utilisation d'IPP et SG plus faible a été observée dans 19 cohortes. Aucune différence n'a été observée dans 22 études. Seul Peng et al ont montré une SG plus longue chez les patients ayant des IPP (HR=1,22, IC95% : 0,80-1,96). Dans l'ensemble, les IPP se sont montrés délétères sur la SG (HR=1,37, IC95% : 1,23-1,52) (Figure 21) [297].

Une association statistiquement significative a pu être retrouvée dans 15 études entre l'utilisation d'IPP et une SSP plus faible chez les utilisateurs d'ICIs. 15 études ne présentaient pas de différence de la SSP selon que les patients traités par ICIs recevaient ou non des IPP. Une seule étude a montré un bénéfice en termes de SSP pour les patients traités par ICI et IPP (HR=0,30, IC95% : 0,10-0,70). Dans l'ensemble, la SSP était significativement et négativement associée à l'utilisation d'IPP chez les patients traités par ICI (HR=1,28, IC95% : 1,15-1,42 ; Figure 22) [297].

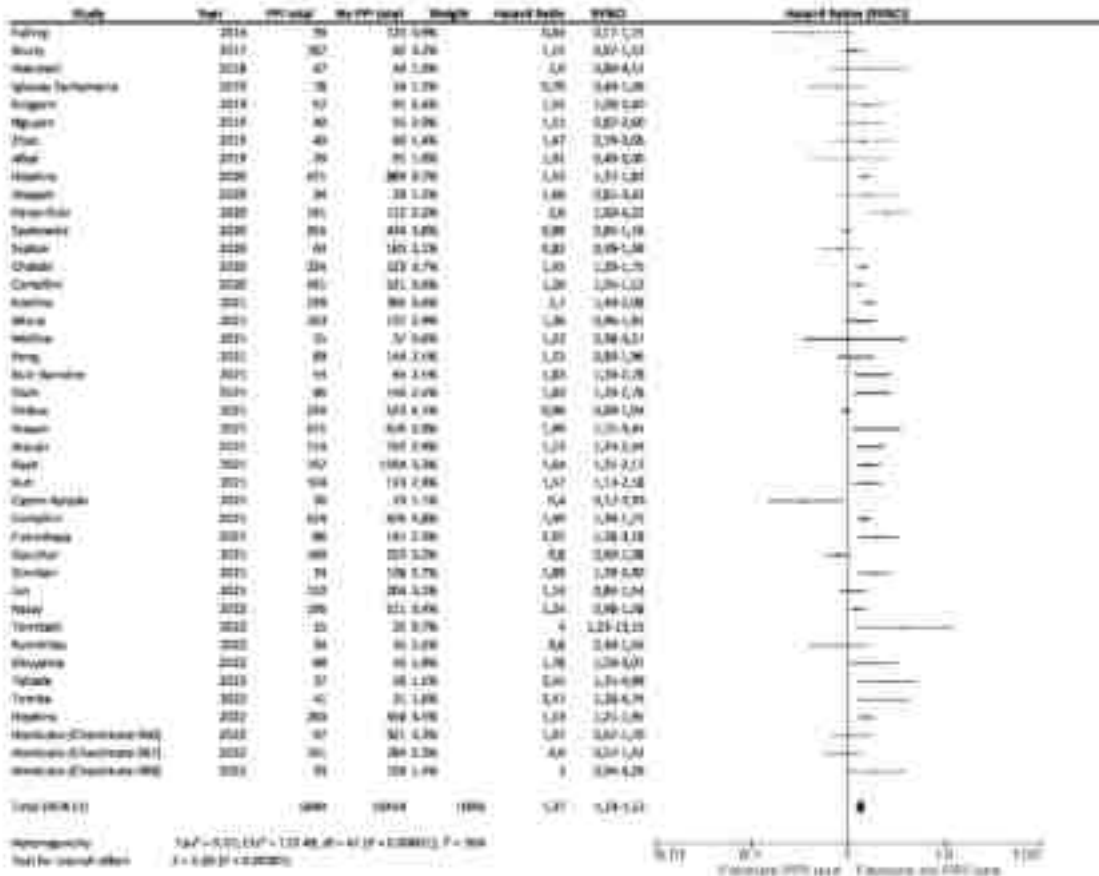


Figure 21 : Association entre l'utilisation d'IPP et la survie globale [297].

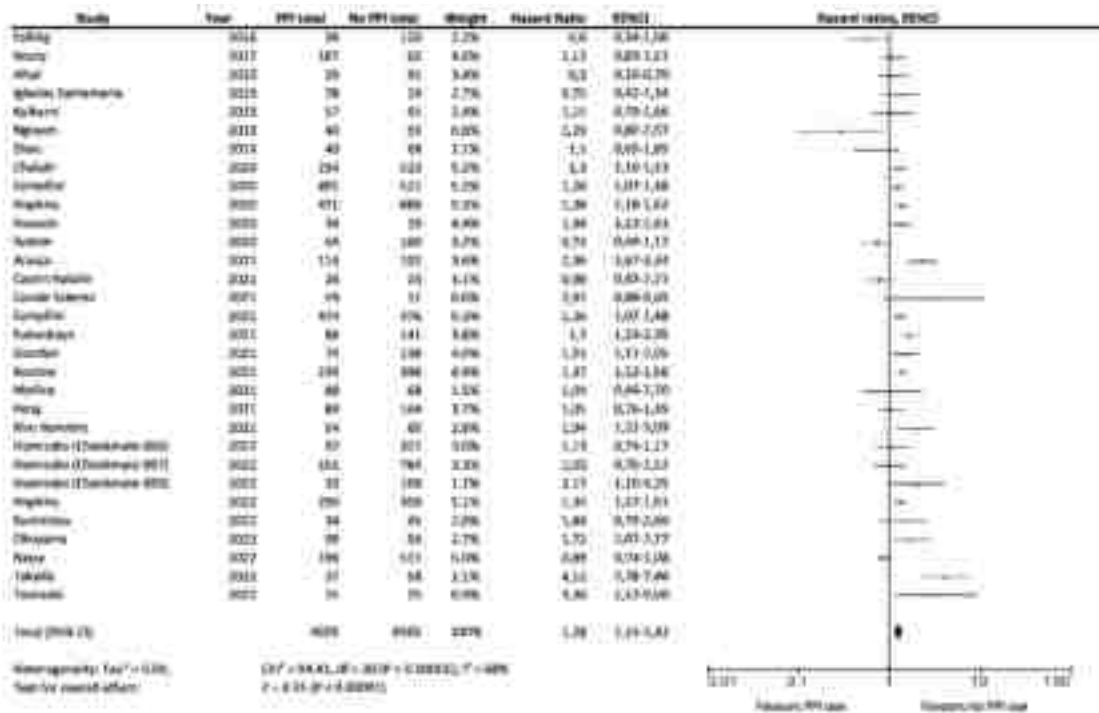


Figure 22 : Association entre l'utilisation d'IPP et la survie sans progression [297].

L'hétérogénéité entre les études était relativement élevée, avec un $I^2 = 76\%$ et un $I^2 = 68\%$ pour la SG et la SSP respectivement. Les HR regroupés et les IC95% ont alors été calculés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. Les HR regroupés pour la SG et la SSP n'ont pas été modifiés de manière significative après exclusion des études une à une dans l'analyse de sensibilité. L'analyse des Funnel plots (figures 23a et 23b) n'a pas mis en évidence de biais de publication sur les HR regroupés pour la SG et la SSP [297].

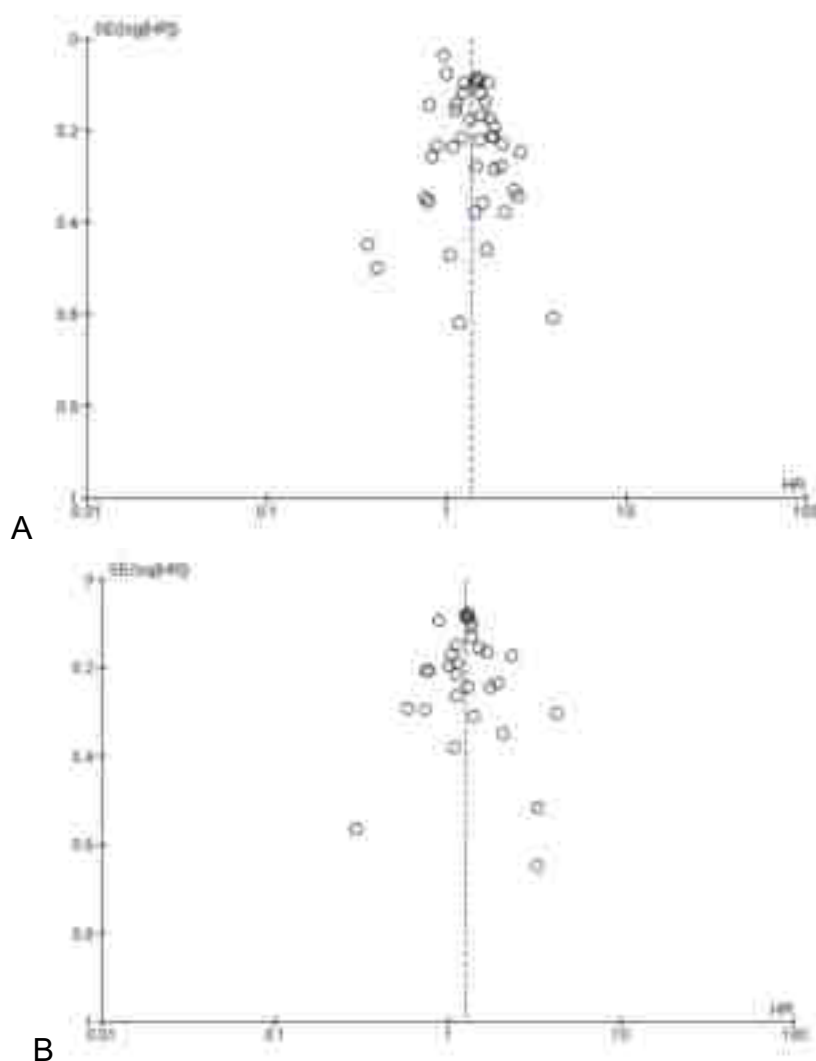


Figure 23: Funnel plots sur les ratios des HR de la SG (A) et de la SSG (B) [297].

L'analyse en sous-groupes a montré que la SG la plus réduite était associée à l'utilisation d'IPP chez les patients atteints de CBNPC ou de cancers urothéliaux (HR=1,33, IC95% : 1,13-1,57 et HR=1,61, IC95% : 1,29-2,01 respectivement. Figure 24), et chez les patients traités par anti PD-1 et anti PD-L1 (HR=1,33, IC95% : 1,09-

1,62 et HR=1,31, IC95% : 1,11-1,54. Figure 25) lorsqu'ils étaient administrés en deuxième ligne ou plus (HR=1,44, IC95% : 1,24-1,67. Figure 26), et lorsque les IPP étaient retrouvés à l'initiation de l'ICI ou s'ils étaient initiés dans les 60 jours précédant le début d'un ICI (HR=1,35, IC95% : 1,18-1,53 et HR=1,35, IC95% : 1,19-1,54. Figure 27). La SG était également plus impactée pour les patients originaires d'Europe (HR=1,35, IC95% : 1,15-1,58. Figure 28) et d'Asie (HR=1,59, IC95% : 1,30-1,94. Figure 28) [297].

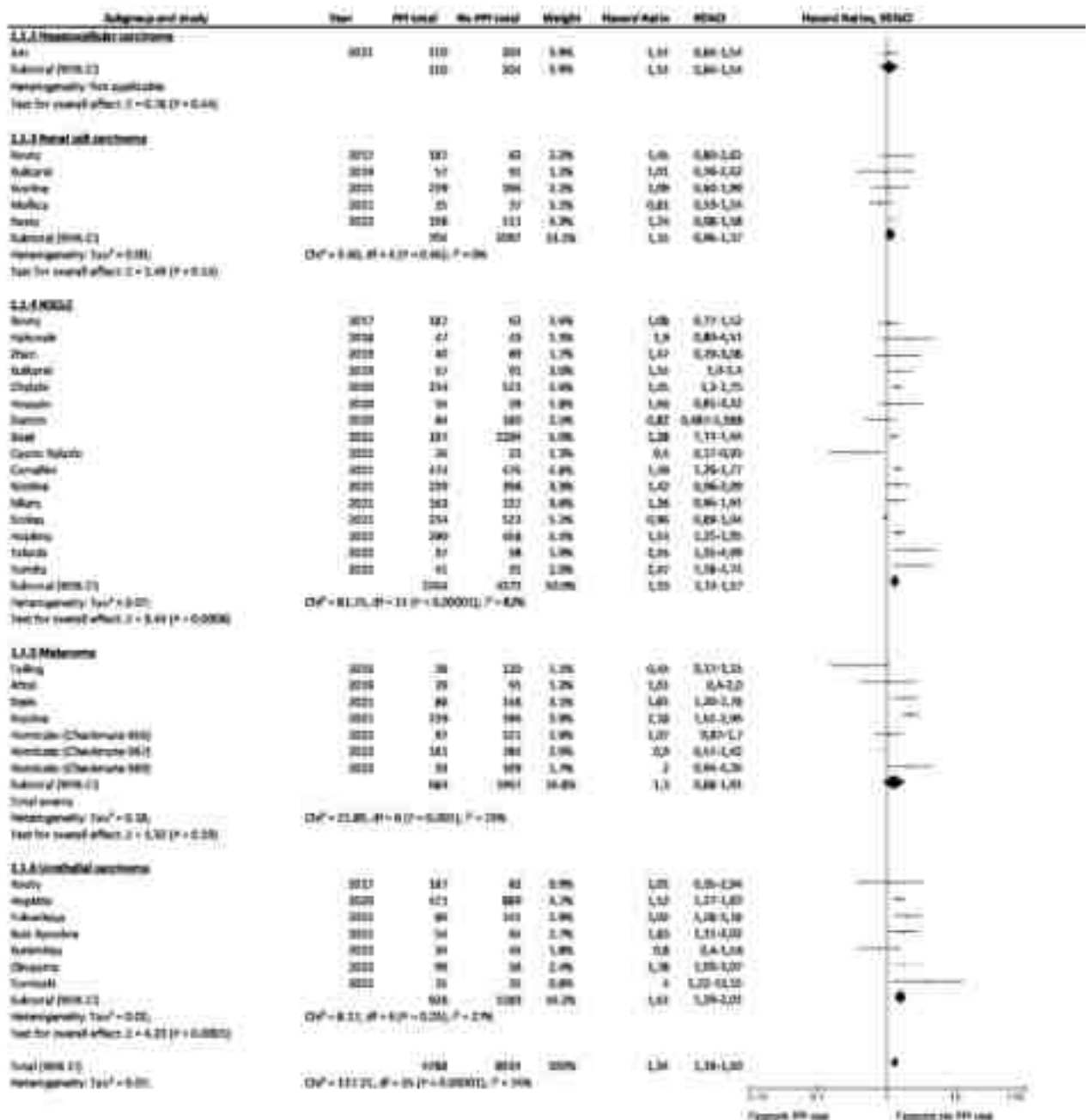


Figure 24 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG par type de cancers [297].

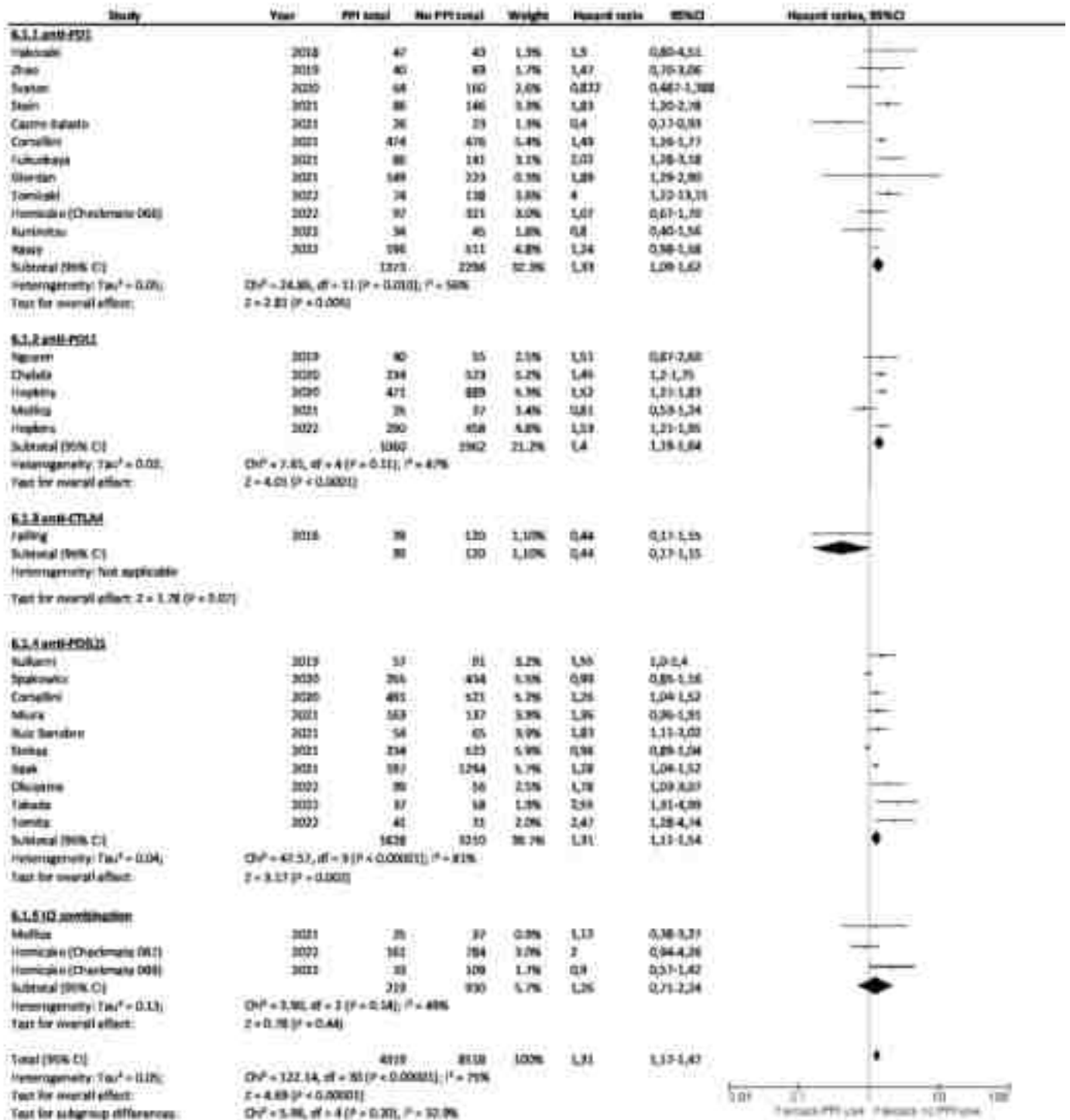


Figure 25 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG par type d'ICI [297].

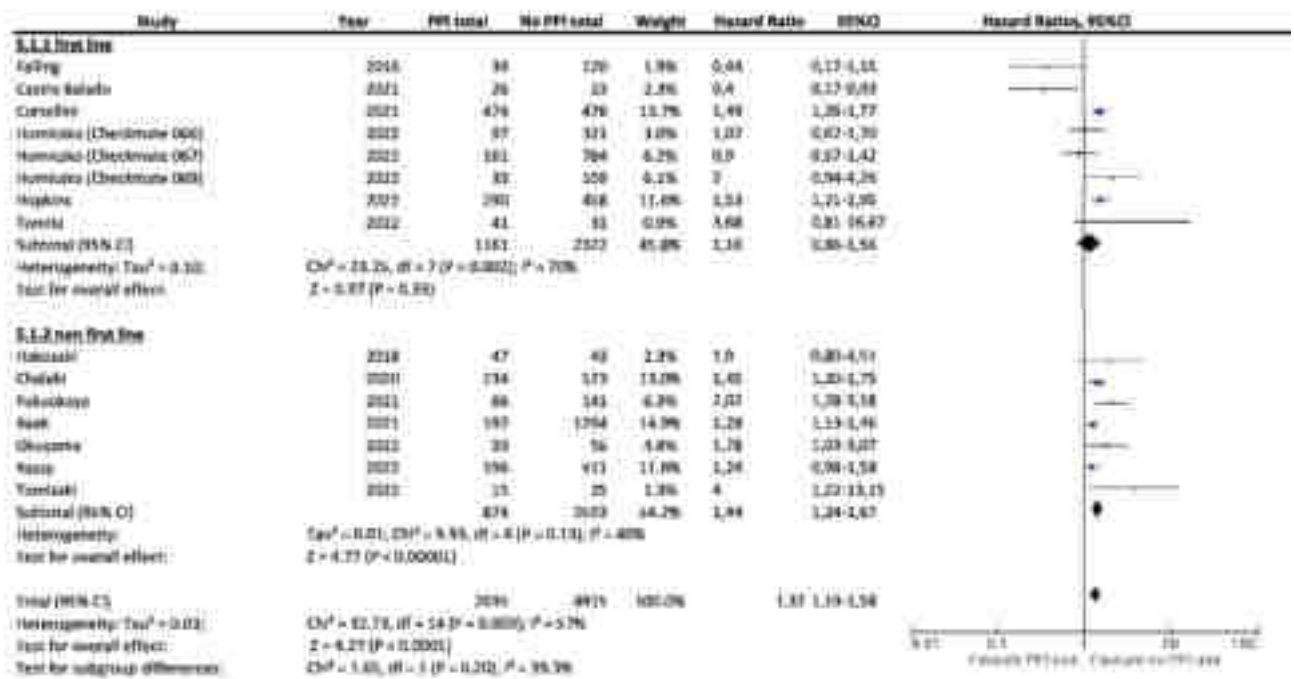


Figure 26 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG en fonction de la ligne thérapeutique des ICIs [297].

La SSP était plus altérée chez les patients atteints de CBNPC (HR=1,29, IC95% : 1,10-1,51. Figure 29) et de carcinome urothélial (HR=1,50, IC95% : 1,32-1,70. Figure 29), ainsi que chez les patients traités par anti-PD-L1 (HR=1,32, IC95% : 1.20-1.45. Figure 30) lorsqu'ils étaient administrés en seconde ligne ou plus (HR=1.47, IC95% : 1.07-2.02. Figure 31), et lorsque les IPP avaient été initiés dans les 60 jours précédant le début d'un ICI (HR=1.34, IC95% : 1.21-1.49. Figure 32). La SSP était plus faible chez les patients asiatiques et européens également (HR=1,78, IC95% : 1,30-2,43 et HR=1,19, IC95% : 1,02-1,37. Figure 33) [297].

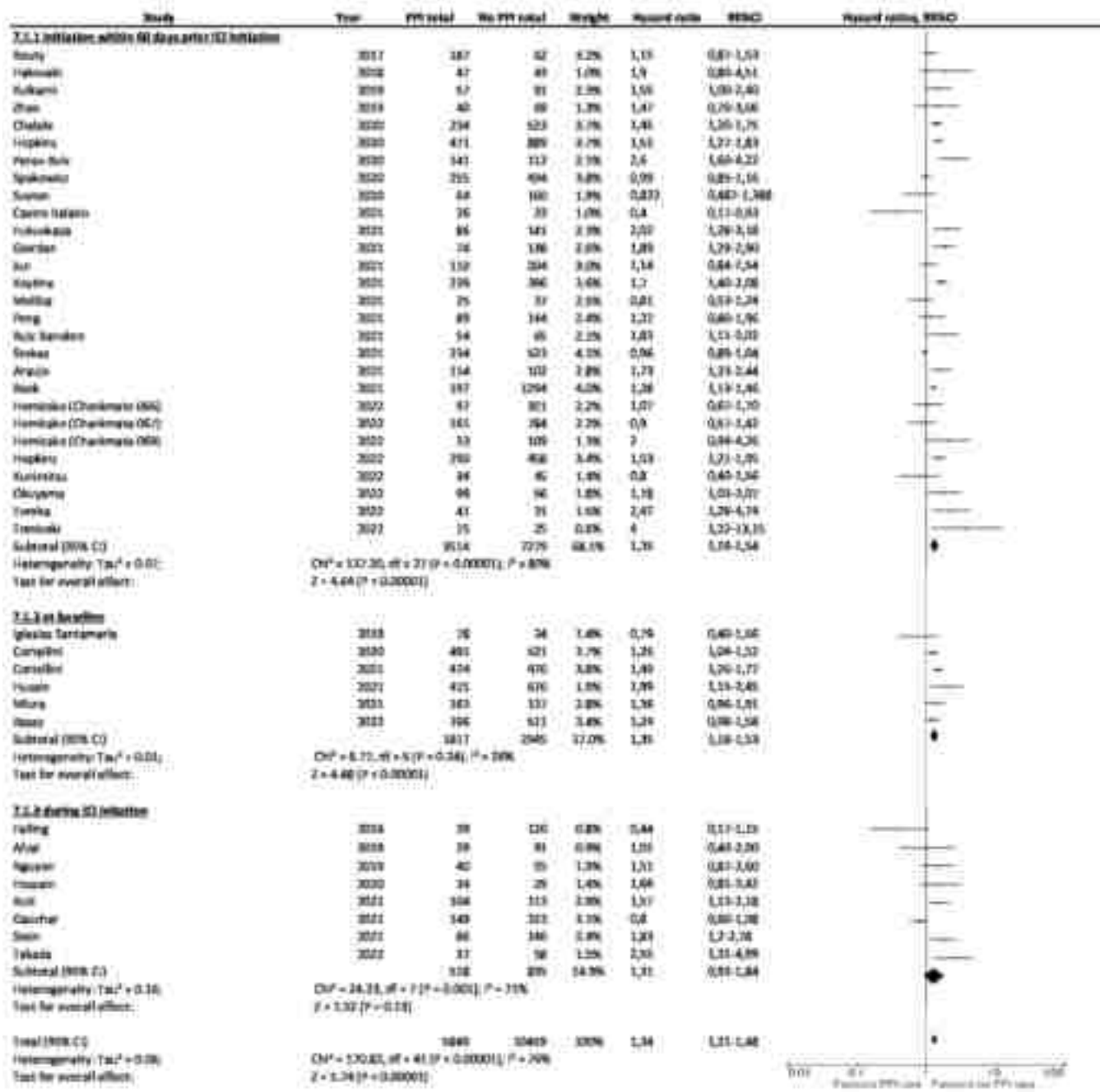


Figure 27 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG en fonction de la période d'initiation de l'IPP [297].

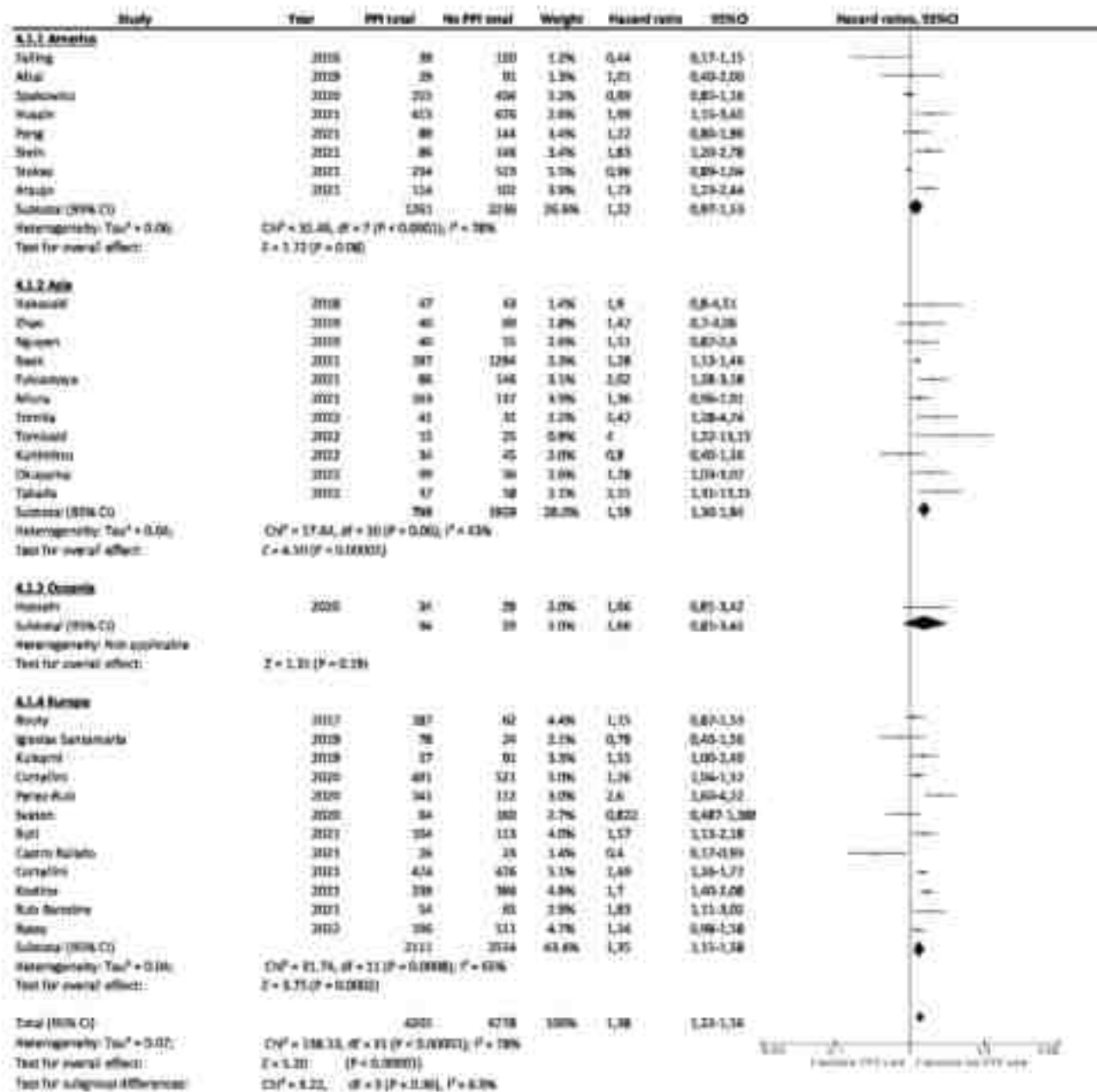


Figure 28 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SG en fonction du continent ou les patients ont été inclus [297].

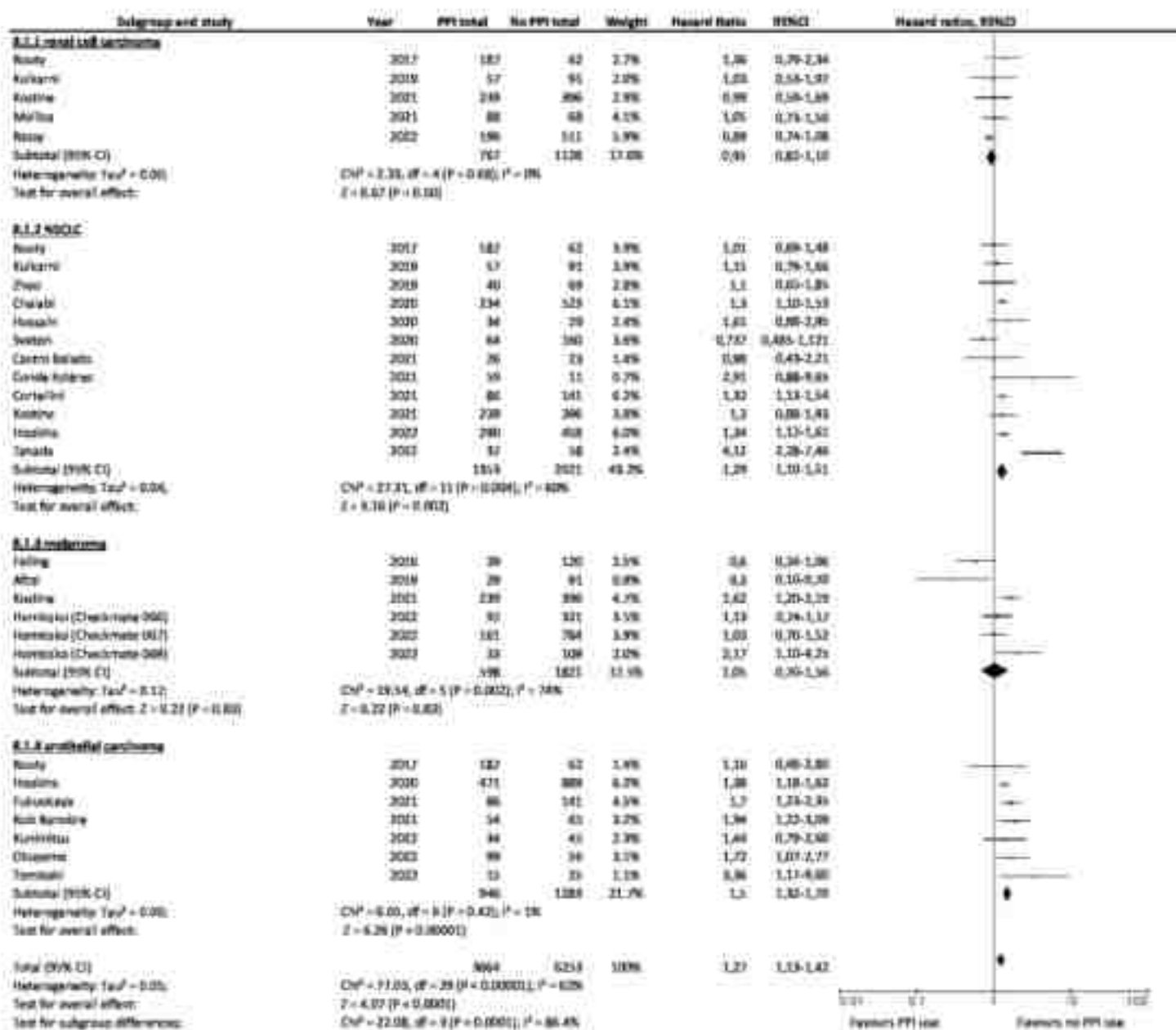


Figure 29 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP par type de cancers [297].

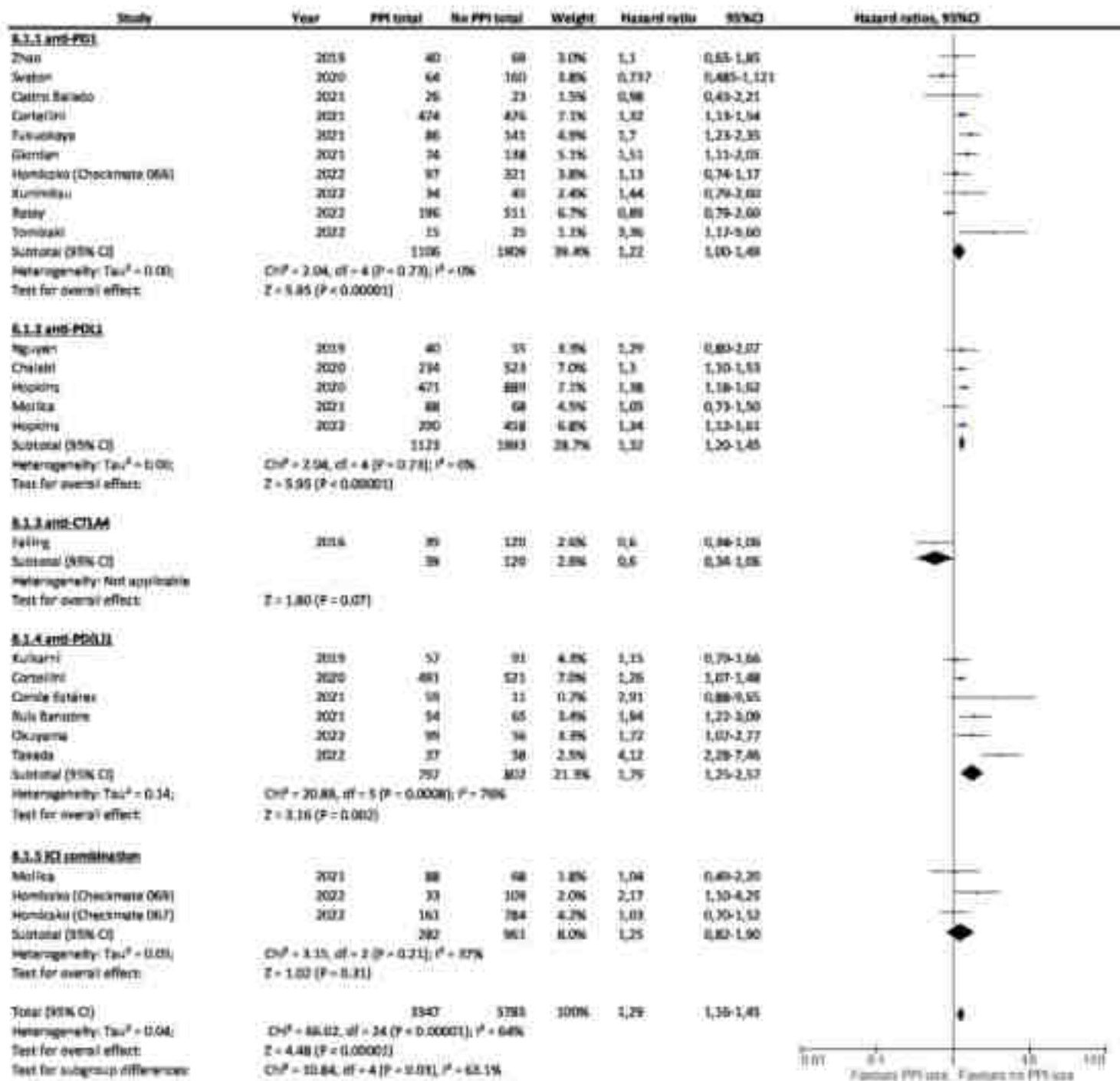


Figure 30 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP par type d'ICI [297].

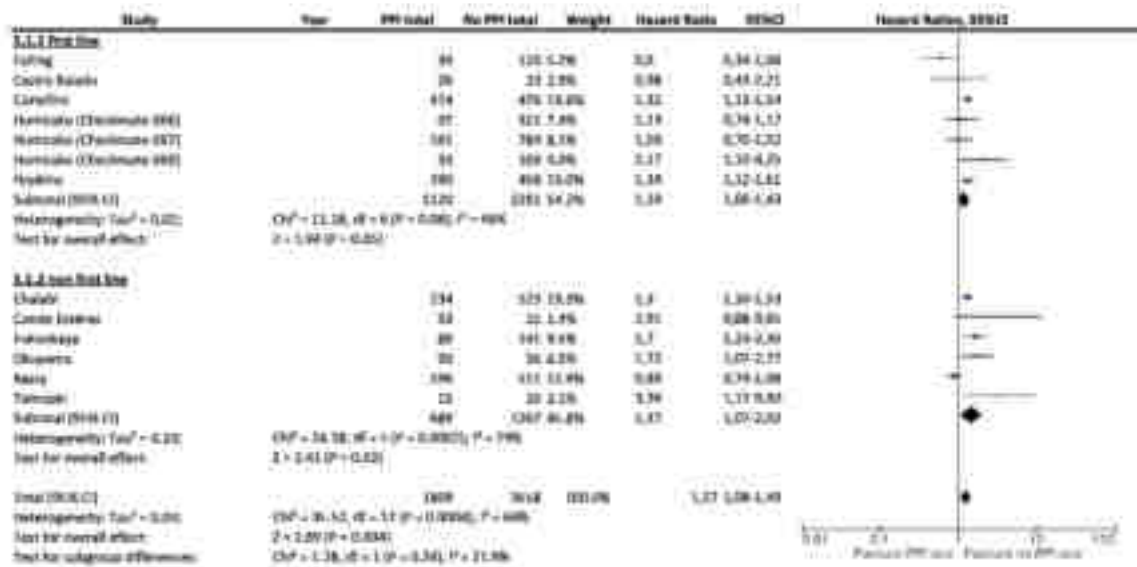


Figure 31 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP en fonction de la ligne thérapeutique des ICIs [297].

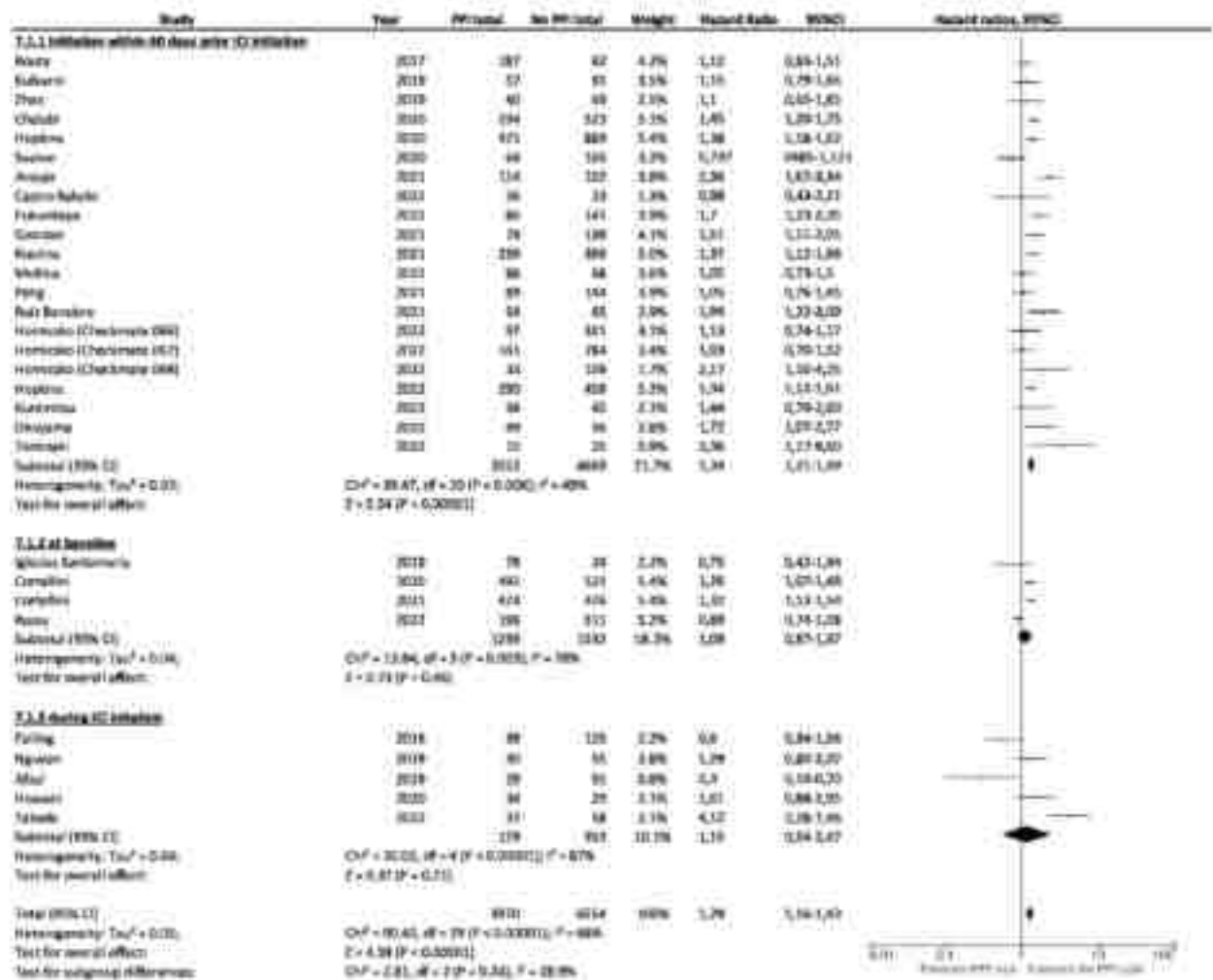


Figure 32 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP en fonction de la période d'initiation de l'IPP [297].

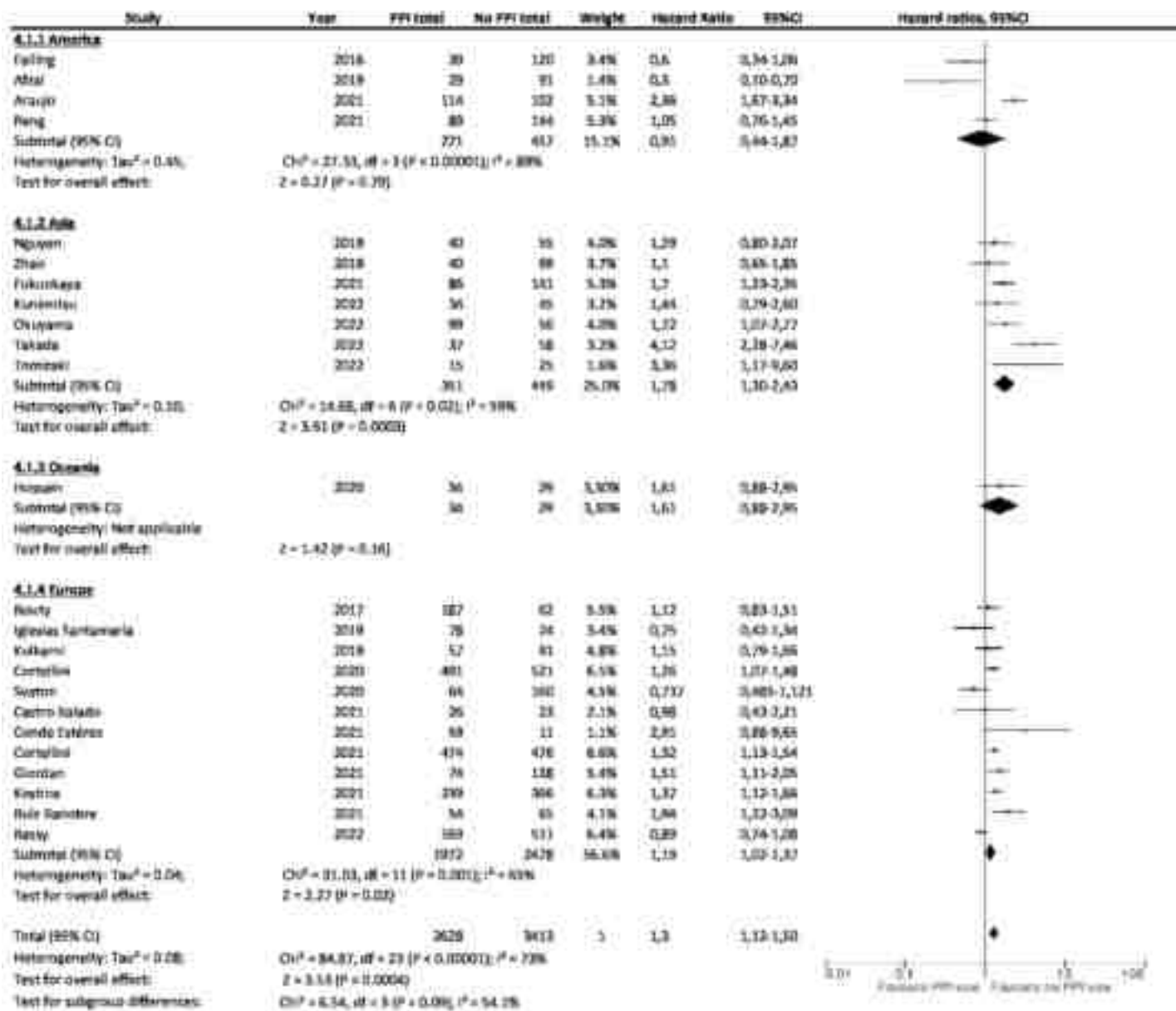


Figure 33 : Analyse en sous-groupes de l'association entre utilisation d'IPP et SSP en fonction du continent où les patients ont été inclus [297].

II-5) Discussion

Cette méta-analyse incluant 20 042 patients issus de 41 études rétrospectives suggère qu'un traitement par IPP est significativement associé à une réduction de la SG et SSP chez les patients atteints de cancers solides avancés ou métastatiques traités par ICIs. Ces résultats ont également été retrouvés dans la méta-analyse de Deng et al (n = 16 147 patients, 30 publications) [295] et de Chen et al (n = 15 957 patients, 33 études) [296]. Deux autres méta-analyses n'ont montré aucune

association significative entre la consommation d'IPP et la survie chez les patients sous ICIs (n = 1 167 patients, 5 publications et 1 392 patients, 7 études respectivement) [293, 294]. Cependant la taille relativement modeste de l'échantillon peut avoir affecté les résultats de l'association entre la consommation d'IPP et l'efficacité des ICIs.

L'hypothèse de l'interaction entre IPP et ICI a été développée précédemment dans la partie II-5 et II-6-1-2 et ne sera donc pas réabordée ici.

L'obésité est connue pour être un facteur de risque de reflux gastro-œsophagien (RGO), et les IPP sont prescrits pour la prise en charge du RGO. Cependant, dans certaines études, l'obésité a été corrélée à une meilleure SG chez les patients traités par ICIs. Par exemple, en 2018, McQuade et al ont montré un impact positif d'un index de masse corporel (IMC) élevé sur la SG et la SSP de patients atteints de mélanome métastatique traités par ICIs [426], mais pas dans le groupe chimiothérapie. Lee et al ont montré des résultats similaires sur la SG pour le mélanome [427]. Dans une autre étude, la SSP et la SG étaient plus longues pour les patients atteints de cancers avancés dans le groupe IMC>25 [428]. Enfin, chez des patients atteints de CBNPC traités par l'atezolizumab, la survie était améliorée dans le groupe où l'IMC était élevé [429]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats. L'obésité peut être à l'origine d'une réponse immunitaire altérée, ce qui pourrait induire un épuisement ou une dysfonction des lymphocytes T (ils exprimeraient ainsi PD-1) [429]. Aussi, chez les patients obèses, la leptine est davantage sécrétée, ce qui pourrait augmenter l'expression de PD-1 [427]. Aussi, on retrouve une modification du microbiote intestinal chez cette population ce qui pourrait également être une hypothèse. Dans les publications précédemment citées, plusieurs facteurs de confusion possibles n'ont pas été recherchés, tel que les différents traitements associés, et on ne sait pas si la population ayant un IMC élevé a plus ou moins d'IPP que le groupe ayant un IMC normal. Inversement, les études rétrospectives qui étudiaient l'association entre les IPP et la survie n'ont pas fourni d'informations sur l'IMC dans les groupes avec ou sans IPP. Il faudrait valider prospectivement ces hypothèses et le rôle des IPP dans cette population traitée par ICI. Par ailleurs, l'obésité pourrait ne pas être un facteur protecteur mais ce serait la

cachexie qui pourrait être un facteur péjoratif du pronostic comme cela a été discuté dans le paragraphe II-8.

Les patients en mauvais état général peuvent avoir plus de médicaments prescrits, y compris des IPP, ce qui pourrait être une explication de l'effet négatif sur la SG ou la SSP. Cependant, dans les études incluses dans cette méta-analyse, aucune différence en termes de score ECOG PS n'a été observée entre les groupes avec et sans IPP. Cependant, d'autres facteurs, tels que les comorbidités (cardiovasculaires, psychiatriques, gastro-intestinales par exemple) ou le nombre et la localisation des métastases, n'ont pas été recueillis et n'étaient parfois pas disponibles, ce qui a pu induire un certain biais. L'inclusion de ces différents facteurs nécessiterait une étude prospective.

Les résultats présentés dans cet article sont importants pour une meilleure stratégie thérapeutique. Cependant, la méta-analyse présente des limites qui peuvent réduire la portée de ces résultats. Premièrement, les publications incluses étaient toutes des études rétrospectives, ce qui pourrait induire un biais de sélection et de confusion. De plus il y a des informations manquantes, car les dossiers médicaux peuvent être incomplets. Par exemple, l'indication des IPP, la posologie et la dose, la durée et le moment de l'initiation n'étaient pas retrouvés dans toutes les études. Dans certaines études, les autres thérapeutiques concomitantes n'étaient pas non plus disponibles, alors que l'on s'attend à ce que les antibiotiques aient un impact délétère sur les résultats des ICI, tout comme les corticoïdes. Certains facteurs susceptibles d'avoir un impact sur la SG et/ou la SSP étaient également absents de plusieurs études, comme l'expression de PD-L1, la masse tumorale ou le score LIPI pour les cancers du poumon. Malgré ces limites, cette méta-analyse repose sur un cadre conceptuel solide et la robustesse des principaux résultats a été confirmée par des analyses de sensibilité. Aussi, le test I^2 de Higgins était de 72% pour la SSP et de 65% pour la SG, ce qui indique une hétérogénéité importante des études incluses dans cette méta-analyse. Cette hétérogénéité pourrait être expliquée par les différents types d'études utilisés pour cette méta-analyse. En effet, on peut retrouver des analyses post-hoc d'études prospectives, ainsi que des études rétrospectives et des résumés. Il s'agit d'un choix volontaire pour augmenter le nombre de patients inclus puisque les données sur le sujet sont limitées avec des conclusions contraires selon

les études. Ainsi, le type d'ICI, son utilisation en monothérapie versus bithérapie et le traitement associé (tel qu'une chimiothérapie ou un traitement ciblé), et l'IPP utilisé, pouvaient varier d'une étude à l'autre. Les études peuvent également avoir porté sur des patients d'ethnies différentes, le délai entre l'introduction de l'IPP et de l'immunothérapie peut avoir varié selon l'étude, et les études ont inclus différents types de cancers (tels que le CBNPC, le mélanome, les cancers urothéliaux) dont le pronostic varie en fonction du traitement par immunothérapie, indépendamment des traitements concomitants. Afin de réduire l'hétérogénéité, les données sur le CBNPC ont été choisies plutôt que d'autres types de néoplasies en cas d'analyse post hoc. Une bi-immunothérapie était également préférée (exemple : nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab seul dans le mélanome). De même, les données issues d'analyses multivariées ont été systématiquement préférées aux données univariées.

Il est important de noter que deux études ont montré un effet bénéfique des IPP sur la SG ou la SSP. Ces études ont en commun d'avoir été menées sur un échantillon relativement petit, avec moins de 100 patients pour chaque bras de traitement et donc un faible poids statistique dans la méta-analyse globale. Des analyses en sous-groupes ont donc été réalisées pour estimer l'influence des IPP sur différents groupes d'intérêt (Région, type de cancer, type d'ICI, ligne de traitement et période d'exposition aux IPP). Dans le sous-groupe « types de cancer », l'utilisation d'IPP était significativement associée à une diminution importante de la SG et de la SSP pour le CBNPC et le carcinome urothélial tandis qu'ils semblaient bénéfiques (mais pas de manière statistiquement significative) pour la SSP des patients atteints de mélanome. Cette observation pourrait possiblement s'expliquer par le fait que les patients atteints de mélanome sont souvent traités avec des anti CTLA-4 et que dans le sous-groupe « type ICI », les patients traités avec des anti CTLA-4 avaient de meilleurs résultats en termes de SSP et de SG lorsqu'ils étaient traités en même temps par des IPP. Cependant, une seule étude a été incluse dans le sous-groupe CTLA-4 [314], et aucune confirmation ne peut être réalisée. D'autres études sont nécessaires pour vérifier le rôle des IPP dans ce sous-groupe. Enfin, il était initialement prévu d'étudier l'effet du statut ECOG ou PS et de l'âge, mais les données manquantes étaient trop nombreuses pour pouvoir conclure.

III) Conclusion de la méta analyse

Cette méta-analyse suggère qu'une prise d'IPP avant l'initiation d'un ICI est significativement associée à une réduction de la SG et SSP chez les patients atteints d'un cancer solide avancé ou métastatique. L'évaluation de l'indication et de la durée du traitement des IPP par les cliniciens et pharmaciens est donc fortement recommandée avant d'initier une immunothérapie anticancéreuse. La déprescription des IPP doit être effectuée dans la mesure du possible, en suivant les recommandations de déprescription [430, 431].

Les informations concernant l'indication, la posologie, la dose, la durée et le moment d'initiation des IPP devraient être systématiquement rapportées afin d'améliorer les analyses futures. Des études prospectives de plus grande envergure, en tenant compte des facteurs de confusion, sont nécessaires pour déterminer l'impact réel des IPP sur la survie des patients traités par ICI. Un suivi des modifications du microbiote chez les patients traités simultanément par IPP et ICI serait également utile pour déterminer le moment où l'impact négatif des IPP peut survenir.

Conclusion

Les ICIs ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des cancers jusqu'à devenir le standard thérapeutique de certains d'entre eux. Malgré l'amélioration significative de la survie et donc du pronostic des patients, seulement 20-30% d'entre eux vont répondre à cette thérapeutique. La recherche de facteurs prédictifs de réponse plus performants que l'expression de PD-L1 est donc primordiale pour une meilleure sélection des patients. De nombreuses recherches scientifiques vont dans ce sens et sont en cours actuellement. Bien qu'a priori aucune interaction médicamenteuse n'était attendue (hormis un traitement immunosuppresseur), l'association significative entre la prise d'antibiotiques et la réduction de la survie est suspectée, et les IPP sembleraient être également un facteur de résistance et de mauvais pronostic lors d'un traitement par ICI. De nombreuses questions restent en suspens concernant ces traitements concomitants et également sur l'implication du microbiote intestinal. Les résultats de cette méta-analyse vont permettre plusieurs explorations futures, en partant d'études prospectives multicentriques, de comparaison des profils immunitaires de tumeurs exposés ou non aux IPP et en

posant la question de l'adaptation du microbiote intestinal du patient vers un microbiote idéal associé à la réponse tumorale aux ICI. Une approche personnalisée est donc souhaitable pour sécuriser et améliorer cette prise en charge des patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Bibliographie

- [1] atih. Palmares enquete médicaments 2019. [En ligne]. [cité le 6 janvier 2022]. Disponible sur : https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3982/palmares_enquete_medicaments_2019.pdf
- [2] institut national du cancer. Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres. [En ligne]. [cité le 6 janvier 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Activite-hospitaliere>
- [3] Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Jan;(262):3-11.
- [4] Burnet M. Cancer; a biological approach. *Br Med J.* 1957 Apr 6;1(5022):779-86.
- [5] Thomas L, & Lawrence H. (1959). Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states. *New York: Hoeber-Harper*, 529-32.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70.
- [7] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
- [8] Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2654-66.
- [9] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006 Sep 29;313(5795):1960-4.
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74.
- [11] Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. *J Ovarian Res.* 2016 Nov 1;9(1):72.
- [12] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 1;17(13):4550-7.
- [13] Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol.* 2014 Jun 15;192(12):5451-8.

- [14] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64.
- [15] Linsley PS, Golstein P. Lymphocyte activation: T-cell regulation by CTLA-4. *Curr Biol*. 1996 Apr 1;6(4):398-400.
- [16] 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*. 1992 Nov;11(11):3887-95.
- [17] institut national du cancer. Les immunotherapies spécifiques dans le traitement des cancers [En ligne]. [cité le 6 janvier 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport#:~:text=Les%20immunoth%C3%A9rapies%20sp%C3%A9cifiques%20dans%20le%20traitement%20des%20cancers%20%2D%20Rapport,-Collection%20Etat%20des&text=L'offre%20des%20anticanc%C3%A9reux%20a,de%20contr%C3%B4le%20de%20l'immunit%C3%A9>.
- [18] base de données publique des médicaments. Keytruda résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [cité le 15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220124154612/anx_154612_fr.pdf
- [19] Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821
- [20] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1856-1867.
- [21] base de données publique des médicaments. Opdivo résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [cité le 15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220425155373/anx_155373_fr.pdf
- [22] base de données publique des médicaments. Libtayo résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [cité le 15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220107154098/anx_154098_fr.pdf

[23] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):544-555.

[24] référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes (AURA). Formes métastatiques stade IV. [En ligne]. [cité le 10 juillet 2023]. Disponible sur : <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/138-formes-metastatiques-stade-iv/>

[25] base de données publique des médicaments. Jemperli résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220216154654/anx_154654_fr.pdf

[26] base de données publique des médicaments. Tecentriq résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220425155317/anx_155317_fr.pdf

[27] base de données publique des médicaments. Imfinzi résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221216158036/anx_158036_fr.pdf

[28] base de données publique des médicaments. Bavencio résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154099/anx_154099_fr.pdf

[29] base de données publique des médicaments. Yervoy résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155371/anx_155371_fr.pdf

[30] base de données publique des médicaments. Imjudo résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. [15 décembre 2023]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230804160019/anx_160019_fr.pdf

[31] Champlat S. Surveillance immunitaire antitumorale. La lettre du sénologue. 2016 Oct-Nov-Dec (74):6-11.

- [32] Hu W, Wang G, Huang D, Sui M, Xu Y. Cancer Immunotherapy Based on Natural Killer Cells: Current Progress and New Opportunities. *Front Immunol.* 2019 May 31;10:1205.
- [33] Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Médecine/Sciences.* 1999 sept 15 (8):931-938
- [34] ASSIM. Immunologie fondamentale et immunopathologie. Issy-les-Moulineaux (FR): Elsevier Masson ; 2018
- [35] Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene.* 2010 Feb 25;29(8):1093-102.
- [36] Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front. Oncol.* 2018 Mar 28;8:86.
- [37] Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1767-1778.
- [38] Tan S, Zhang H, Chai Y, Song H, Tong Z, Wang Q, et al. An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab. *Nat Commun.* 2017 Feb 6;8:14369.
- [39] Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, Gittis AG, Su HP, Mikami B, et al. The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 26;105(8):3011-6.
- [40] Lázár-Molnár E, Yan Q, Cao E, Ramagopal U, Nathenson SG, Almo SC. Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jul 29;105(30):10483-8.
- [41] Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol.* 2018 Mar;18(3):153-167.
- [42] Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 2017 Mar 31;355(6332):1428-1433.
- [43] Patsoukis N, Brown J, Petkova V, Liu F, Li L, Boussiotis VA. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation. *Sci Signal.* 2012 Jun 26;5(230):ra46.
- [44] Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009 May;229(1):12-26.

- [45] Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, Attridge K, Manzotti C, Schmidt EM, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011 Apr 29;332(6029):600-3.
- [46] Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008 Oct 10;322(5899):271-5.
- [47] Dummer R, Long GV, Robert C, Tawbi HA, Flaherty KT, Ascierto PA, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spartalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for *BRAF* V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022 May 1;40(13):1428-1438.
- [48] Perets R, Bar J, Rasco DW, Ahn MJ, Yoh K, Kim DW, et al. Safety and efficacy of quavonlimab, a novel anti-CTLA-4 antibody (MK-1308), in combination with pembrolizumab in first-line advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):395-403.
- [49] Andre T, Sposetti C, Gumus M, Bae Ahn J, Wyrwicz L, Kwiatkowski M, et al. Phase 2 study of pembrolizumab-based combination therapy in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair-deficient (dMMR) stage IV colorectal cancer (CRC) [En ligne]. [cité le 16 avril 2023]. Disponible sur : https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS3639
- [50] Arru C, De Miglio MR, Cossu A, Muroli MR, Carru C, Zinellu A, et al. Durvalumab Plus Tremelimumab in Solid Tumors: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Jul;38(7):3674-3693. doi: 10.1007/s12325-021-01796-6. Epub 2021 Jun 8.
- [51] Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:857519.
- [52] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:139-148.
- [53] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559-74.
- [54] Kurtulus S, Sakuishi K, Ngiow SF, Joller N, Tan DJ, Teng MW, et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2015 Nov 2;125(11):4053-62. doi: 10.1172/JCI81187. Epub 2015 Sep 28.

- [55] Masson D, Jarry A, Baury B, Blanchardie P, Laboisie C, Lustenberger P, et al. Overexpression of the CD155 gene in human colorectal carcinoma. *Gut*. 2001 Aug;49(2):236-40.
- [56] Stamm H, Oliveira-Ferrer L, Grossjohann EM, Muschhammer J, Thaden V, Brauneck F, et al. Targeting the TIGIT-PVR immune checkpoint axis as novel therapeutic option in breast cancer. *Oncoimmunology*. 2019 Oct 12;8(12):e1674605.
- [57] Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res*. 2016 May 15;76(10):3003-13.
- [58] Sun Y, Luo J, Chen Y, Cui J, Lei Y, Cui Y, et al. Combined evaluation of the expression status of CD155 and TIGIT plays an important role in the prognosis of LUAD (lung adenocarcinoma). *Int Immunopharmacol*. 2020 Mar;80:106198.
- [59] Blessin NC, Simon R, Kluth M, Fischer K, Hube-Magg C, Li W, et al. Patterns of TIGIT Expression in Lymphatic Tissue, Inflammation, and Cancer. *Dis Markers*. 2019 Jan 10;2019:5160565.
- [60] Duan X, Liu J, Cui J, Ma B, Zhou Q, Yang X, et al. Expression of TIGIT/CD155 and correlations with clinical pathological features in human hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep*. 2019 Oct;20(4):3773-3781.
- [61] Hinsch A, Blessin NC, Simon R, Kluth M, Fischer K, Hube-Magg C, et al. Expression of the immune checkpoint receptor TIGIT in seminoma. *Oncol Lett*. 2019 Aug;18(2):1497-1502.
- [62] Hung AL, Maxwell R, Theodros D, Belcaid Z, Mathios D, Luksik AS, et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM.
- [63] Chen F, Xu Y, Chen Y, Shan S. TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model. *Cancer Med*. 2020 May;9(10):3584-3591.
- [64] Rotte A, Sahasranaman S, Budha N. Targeting TIGIT for Immunotherapy of Cancer: Update on Clinical Development. *Biomedicines*. 2021 Sep 21;9(9):1277.
- [65] Le Dréan E, Vély F, Olcese L, Cambiaggi A, Guia S, Krystal G, et al. Inhibition of antigen-induced T cell response and antibody-induced NK cell cytotoxicity by NKG2A: association of NKG2A with SHP-1 and SHP-2 protein-tyrosine phosphatases. *Eur J Immunol*. 1998 Jan;28(1):264-76.

- [66] Zhang Y, Lv G, Lou X, Peng D, Qu X, Yang X, et al. NKG2A expression and impaired function of NK cells in patients with new onset of Graves' disease. *Int Immunopharmacol*. 2015 Jan;24(1):133-9.
- [67] Talebian Yazdi M, van Riet S, van Schadewijk A, Fiocco M, van Hall T, Taube C, et al. The positive prognostic effect of stromal CD8⁺ tumor-infiltrating T cells is restrained by the expression of HLA-E in non-small cell lung carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jan 19;7(3):3477-88.
- [68] Wu Z, Liang J, Wang Z, Li A, Fan X, Jiang T. HLA-E expression in diffuse glioma: relationship with clinicopathological features and patient survival. *BMC Neurol*. 2020 Feb 17;20(1):59.
- [69] Ferns DM, Heeren AM, Samuels S, Bleeker MCG, de Gruijl TD, Kenter GG, et al. Classical and non-classical HLA class I aberrations in primary cervical squamous- and adenocarcinomas and paired lymph node metastases. *J Immunother Cancer*. 2016 Nov 15;4:78.
- [70] Seliger B, Jasinski-Bergner S, Quandt D, Stoehr C, Bukur J, Wach S, et al. HLA-E expression and its clinical relevance in human renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Oct 11;7(41):67360-67372.
- [71] Zeestraten EC, Reimers MS, Saadatmand S, Goossens-Beumer IJ, Dekker JW, Liefers GJ, et al. Combined analysis of HLA class I, HLA-E and HLA-G predicts prognosis in colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2014 Jan 21;110(2):459-68.
- [72] Eugène J, Jouand N, Ducoin K, Dansette D, Oger R, Deleine C, et al. The inhibitory receptor CD94/NKG2A on CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a promising new druggable immune checkpoint in the context of HLA-E/ β 2m overexpression. *Mod Pathol*. 2020 Mar;33(3):468-482.
- [73] de Kruijf EM, Sajet A, van Nes JG, Natanov R, Putter H, Smit VT, et al. HLA-E and HLA-G expression in classical HLA class I-negative tumors is of prognostic value for clinical outcome of early breast cancer patients. *J Immunol*. 2010 Dec 15;185(12):7452-9.
- [74] Bossard C, Bézieau S, Matysiak-Budnik T, Volteau C, Laboisie CL, Jotereau F, et al. HLA-E/ β 2 microglobulin overexpression in colorectal cancer is associated with recruitment of inhibitory immune cells and tumor progression. *Int J Cancer*. 2012 Aug 15;131(4):855-63.

- [75] Levy EM, Bianchini M, Von Euw EM, Barrio MM, Bravo AI, Furman D, et al. Human leukocyte antigen-E protein is overexpressed in primary human colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2008 Mar;32(3):633-41.
- [76] Kren L, Slaby O, Muckova K, Lzicarova E, Sova M, Vybihal V, et al. Expression of immune-modulatory molecules HLA-G and HLA-E by tumor cells in glioblastomas: an unexpected prognostic significance? *Neuropathology.* 2011 Apr;31(2):129-34.
- [77] Wolpert F, Roth P, Lamszus K, Tabatabai G, Weller M, Eisele G. HLA-E contributes to an immune-inhibitory phenotype of glioblastoma stem-like cells. *J Neuroimmunol.* 2012 Sep 15;250(1-2):27-34.
- [78] Gooden M, Lampen M, Jordanova ES, Leffers N, Trimbos JB, van der Burg SH, et al. HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jun 28;108(26):10656-61.
- [79] Andersson E, Poschke I, Villabona L, Carlson JW, Lundqvist A, Kiessling R, et al. Non-classical HLA-class I expression in serous ovarian carcinoma: Correlation with the HLA-genotype, tumor infiltrating immune cells and prognosis. *Oncoimmunology.* 2015 Jul 25;5(1):e1052213.
- [80] Zheng H, Lu R, Xie S, Wen X, Wang H, Gao X, et al. Human leukocyte antigen-E alleles and expression in patients with serous ovarian cancer. *Cancer Sci.* 2015 May;106(5):522-8.
- [81] Sun C, Xu J, Huang Q, Huang M, Wen H, Zhang C, et al. High NKG2A expression contributes to NK cell exhaustion and predicts a poor prognosis of patients with liver cancer. *Oncoimmunology.* 2016 Dec 7;6(1):e1264562.
- [82] van Montfoort N, Borst L, Korrer MJ, Sluijter M, Marijt KA, Santegoets SJ, et al. NKG2A Blockade Potentiates CD8 T Cell Immunity Induced by Cancer Vaccines. *Cell.* 2018 Dec 13;175(7):1744-1755.e15.
- [83] Li Q, Cai S, Li M, Zhou X, Wu G, Kang K, et al. Natural killer cell exhaustion in lung cancer. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jul;96:107764.
- [84] Sheu BC, Chiou SH, Lin HH, Chow SN, Huang SC, Ho HN, et al. Up-regulation of inhibitory natural killer receptors CD94/NKG2A with suppressed intracellular perforin expression of tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes in human cervical carcinoma. *Cancer Res.* 2005 Apr 1;65(7):2921-9.
- [85] Kamiya T, Seow SV, Wong D, Robinson M, Campana D. Blocking expression of inhibitory receptor NKG2A overcomes tumor resistance to NK cells. *J Clin Invest.* 2019 Mar 12;129(5):2094-2106.

- [86] McWilliams EM, Mele JM, Cheney C, Timmerman EA, Fiazuddin F, Strattan EJ, et al. Therapeutic CD94/NKG2A blockade improves natural killer cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. *Oncoimmunology*. 2016 Sep 9;5(10):e1226720.
- [87] Salomé B, Gomez-Cadena A, Loyon R, Suffiotti M, Salvestrini V, Wyss T, et al. CD56 as a marker of an ILC1-like population with NK cell properties that is functionally impaired in AML. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3674-3687.
- [88] André P, Denis C, Soulas C, Bourbon-Caillet C, Lopez J, Arnoux T, et al. Anti-NKG2A mAb Is a Checkpoint Inhibitor that Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK Cells. *Cell*. 2018 Dec 13;175(7):1731-1743.e13.
- [89] Tinker AV, Hirte HW, Provencher D, Butler M, Ritter H, Tu D, et al. Dose-Ranging and Cohort-Expansion Study of Monalizumab (IPH2201) in Patients with Advanced Gynecologic Malignancies: A Trial of the Canadian Cancer Trials Group (CCTG): IND221. *Clin Cancer Res*. 2019 Oct 15;25(20):6052-6060.
- [90] Howard Segal N, Naidoo J, Curigliano G, Patel Q, Sahebjam S, Papadopoulos KP, et al. First-in-human dose escalation of monalizumab plus durvalumab, with expansion in patients with metastatic microsatellite-stable colorectal cancer. [En ligne]. [cité le 16 avril 2023]. Disponible sur : https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3540
- [91] Cohen RB, Ruth Bauman J, Salas S, Dimitrios Colevas A, Even C, Cupissol D, et al. Combinaison de monalizumab and cetuximab in recurrent or metastatic head and neck cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and PD-(L)1 inhibitors. [En ligne]. [cité le 16 avril 2023]. Disponible sur : https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6516
- [92] Triebel F, Jitsukawa S, Baixeras E, Roman-Roman S, Genevee C, Viegas-Pequignot E, et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J Exp Med*. 1990 May 1;171(5):1393-405.
- [93] Huard B, Mastrangeli R, Prigent P, Bruniquel D, Donini S, El-Tayar N, et al. Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 May 27;94(11):5744-9.
- [94] Wang JH, Meijers R, Xiong Y, Liu JH, Sakihama T, Zhang R, et al. Crystal structure of the human CD4 N-terminal two-domain fragment complexed to a class II MHC molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10799-804.

- [95] Huo JL, Wang YT, Fu WJ, Lu N, Liu ZS. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front Immunol*. 2022 Jul 26;13:956090.
- [96] Huang CT, Workman CJ, Flies D, Pan X, Marson AL, Zhou G, et al. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity*. 2004 Oct;21(4):503-13.
- [97] Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. Early Growth Response Gene 2-Expressing CD4⁺LAG3⁺Regulatory T Cells: The Therapeutic Potential for Treating Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018 Feb 26;9:340.
- [98] Camisaschi C, Casati C, Rini F, Perego M, De Filippo A, Triebel F, et al. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J Immunol*. 2010 Jun 1;184(11):6545-51.
- [99] Baixeras E, Huard B, Miossec C, Jitsukawa S, Martin M, Hercend T, et al. Characterization of the lymphocyte activation gene 3-encoded protein. A new ligand for human leukocyte antigen class II antigens. *J Exp Med*. 1992 Aug 1;176(2):327-37.
- [100] Huard B, Prigent P, Tournier M, Bruniquel D, Triebel F. CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins. *Eur J Immunol*. 1995 Sep;25(9):2718-21.
- [101] Weber S, Karjalainen K. Mouse CD4 binds MHC class II with extremely low affinity. *Int Immunol*. 1993 Jun;5(6):695-8.
- [102] Dunic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1760(4):616-35.
- [103] Kouo T, Huang L, Pucsek AB, Cao M, Solt S, Armstrong T, et al. Galectin-3 Shapes Antitumor Immune Responses by Suppressing CD8⁺ T Cells via LAG-3 and Inhibiting Expansion of Plasmacytoid Dendritic Cells. *Cancer Immunol Res*. 2015 Apr;3(4):412-23.
- [104] Liu W, Tang L, Zhang G, Wei H, Cui Y, Guo L, et al. Characterization of a novel C-type lectin-like gene, LSEctin: demonstration of carbohydrate binding and expression in sinusoidal endothelial cells of liver and lymph node. *J Biol Chem*. 2004 Apr 30;279(18):18748-58.
- [105] Xu F, Liu J, Liu D, Liu B, Wang M, Hu Z, et al. LSEctin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses. *Cancer Res*. 2014 Jul 1;74(13):3418-28.

- [106] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, Su TT, Ji L, Sun J, et al. Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. *Cell*. 2019 Jan 10;176(1-2):334-347.e12.
- [107] Shi AP, Tang XY, Xiong YL, Zheng KF, Liu YJ, Shi XG, et al. Immune Checkpoint LAG3 and Its Ligand FGL1 in Cancer. *Front Immunol*. 2022 Jan 17;12:785091.
- [108] Yu X, Huang X, Chen X, Liu J, Wu C, Pu Q, et al. Characterization of a novel anti-human lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) antibody for cancer immunotherapy. *MAbs*. 2019 Aug/Sep;11(6):1139-1148.
- [109] Zhao L, Cheng S, Fan L, Zhang B, Xu S. TIM-3: An update on immunotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:107933. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107933. Epub 2021 Jul 2.
- [110] Granier C, Gey A, Dariane C, Mejean A, Timsit MO, Blanc C, et al. Tim-3 - Biomarqueur et cible thérapeutique en cancérologie [Tim-3: a novel biomarker and therapeutic target in oncology]. *Med Sci (Paris)*. 2018 Mar;34(3):231-237.
- [111] Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol*. 2005 Dec;6(12):1245-52.
- [112] Oomizu S, Arikawa T, Niki T, Kadowaki T, Ueno M, Nishi N, et al. Galectin-9 suppresses Th17 cell development in an IL-2-dependent but Tim-3-independent manner. *Clin Immunol*. 2012 Apr;143(1):51-8.
- [113] Granier C, Dariane C, Combe P, Verkarre V, Urien S, Badoual C, et al. Tim-3 Expression on Tumor-Infiltrating PD-1⁺CD8⁺ T Cells Correlates with Poor Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 2017 Mar 1;77(5):1075-1082.
- [114] Imaizumi T, Kumagai M, Sasaki N, Kurotaki H, Mori F, Seki M, et al. Interferon-gamma stimulates the expression of galectin-9 in cultured human endothelial cells. *J Leukoc Biol*. 2002 Sep;72(3):486-91.
- [115] Nakayama M, Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Hashiguchi M, Azuma M, et al. Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells and cross-presentation. *Blood*. 2009 Apr 16;113(16):3821-30.
- [116] Acharya N, Sabatos-Peyton C, Anderson AC. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000911.
- [117] Huang YH, Zhu C, Kondo Y, Anderson AC, Gandhi A, et al. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):386-90.

- [118] Johnston RJ, Su LJ, Pinckney J, Critton D, Boyer E, Krishnakumar A, et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1. *Nature*. 2019 Oct;574(7779):565-570.
- [119] El Tanbouly MA, Schaafsma E, Noelle RJ, Lines JL. VISTA: Coming of age as a multi-lineage immune checkpoint. *Clin Exp Immunol*. 2020 May;200(2):120-130.
- [120] Wang L, Jia B, Claxton DF, Ehmann WC, Rybka WB, Mineishi S, et al. VISTA is highly expressed on MDSCs and mediates an inhibition of T cell response in patients with AML. *Oncoimmunology*. 2018 Jul 11;7(9):e1469594.
- [121] Wang J, Wu G, Manick B, Hernandez V, Renelt M, Erickson C, et al. VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function. *Immunology*. 2019 Jan;156(1):74-85.
- [122] Nowak EC, Lines JL, Varn FS, Deng J, Sarde A, Mabaera R, et al. Immunoregulatory functions of VISTA. *Immunol Rev*. 2017 Mar;276(1):66-79.
- [123] Deng J, Li J, Sarde A, Lines JL, Lee YC, Qian DC, et al. Hypoxia-Induced VISTA Promotes the Suppressive Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunol Res*. 2019 Jul;7(7):1079-1090.
- [124] Villarroel-Espindola F, Yu X, Datar I, Mani N, Sanmamed M, Velcheti V, et al. Spatially Resolved and Quantitative Analysis of VISTA/PD-1H as a Novel Immunotherapy Target in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Apr 1;24(7):1562-1573.
- [125] Tang XY, Xiong YL, Shi XG, Zhao YB, Shi AP, Zheng KF, et al. IGSF11 and VISTA: a pair of promising immune checkpoints in tumor immunotherapy. *Biomark Res*. 2022 Jul 13;10(1):49.
- [126] Armand P, Lesokhin A, Borrello I, Timmerman J, Gutierrez M, Zhu L, et al. A phase 1b study of dual PD-1 and CTLA-4 or KIR blockade in patients with relapsed/refractory lymphoid malignancies. *Leukemia*. 2021 Mar;35(3):777-786.
- [127] Vey N, Dumas PV, Recher C, Gastaud L, Lioure B, Bulabois CE, et al. Randomized Phase 2 Trial of Lirilumab (anti-KIR monoclonal antibody, mAb) As Maintenance Treatment in Elderly Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML): Results of the Effikir Trial. *Blood*. 2017 Dec;130(1):889
- [128] Perez HL, Cardarelli PM, Deshpande S, Gangwar S, Schroeder GM, Vite GD, et al. Antibody-drug conjugates: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2014 Jul;19(7):869-81.

- [129] Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2375-91.
- [130] Wu Q, Jiang L, Li SC, He QJ, Yang B, Cao J. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Jan;42(1):1-9.
- [131] Raschi E, Gatti M, Gelsomino F, Ardizzoni A, Poluzzi E, De Ponti F. Lessons to be Learnt from Real-World Studies on Immune-Related Adverse Events with Checkpoint Inhibitors: A Clinical Perspective from Pharmacovigilance. *Target Oncol*. 2020 Aug;15(4):449-466.
- [132] Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126.
- [133] Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217-1238.
- [134] de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2019 Sep;181(3):363-374.
- [135] Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 20;38(6):576-583.
- [136] Bhatia S, Huber BR, Upton MP, Thompson JA. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: a case report. *J Immunother*. 2009 Feb-Mar;32(2):203-5.
- [137] Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Franques J, Cantais E, Richard MA, Grob JJ. A severe case of ipilimumab-induced guillain-barré syndrome revealed by an occlusive enteric neuropathy: a differential diagnosis for ipilimumab-induced colitis. *J Immunother*. 2013 Jan;36(1):77-8.
- [138] Suresh K, Voong KR, Shankar B, Forde PM, Ettinger DS, Marrone KA, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. 2018 Dec;13(12):1930-1939.

- [139] Farina A, Villagrán-García M, Honorat J. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors: An update of clinical presentations, diagnosis, and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2023 Jun;179(5):506-515.
- [140] Garcia CR, Jayswal R, Adams V, Anthony LB, Villano JL. Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2019 Oct;21(10):1336-1342.
- [141] Oliveira MCB, de Brito MH, Simabukuro MM. Central Nervous System Demyelination Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Review of the Literature. *Front Neurol*. 2020 Dec 11;11:538695.
- [142] Gettings EJ, Hackett CT, Scott TF. Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with ipilimumab treatment of melanoma. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(5):670.
- [143] Manenti S, Orrico M, Masciocchi S, Mandelli A, Finardi A, Furlan R. PD-1/PD-L Axis in Neuroinflammation: New Insights. *Front Neurol*. 2022 Jun 9;13:877936.
- [144] Lin TW, Hu YC, Yang YH, Chien YH, Lee NC, Yu HH, et al. CTLA-4 gene mutation and multiple sclerosis: A case report and literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022 Jun;55(3):545-548.
- [145] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2377-2379.
- [146] Moslehi J, Salem JE. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Treatment Strategies and Future Directions. *JACC CardioOncol*. 2022 Dec 20;4(5):704-707.
- [147] Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, Zahr N, Ederhy S, Abbar B, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept. *J Immunother Cancer*. 2022 Apr;10(4):e004699.
- [148] Salem JE, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, et al. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov*. 2023 May 4;13(5):1100-1115.
- [149] Song P, Zhang L. Eltrombopag treatment for severe refractory thrombocytopenia caused by pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:4-6.
- [150] Okan Cakir M, Kirca O, Gunduz S, Ozdogan M. Hyperprogression after immunotherapy: A comprehensive review. *J BUON*. 2019 Nov-Dec;24(6):2232-2241.

- [151] Foster CC, Couey MA, Kochanny SE, Khattri A, Acharya RK, Tan YC, et al. Immune-related adverse events are associated with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with head and neck cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer*. 2021 Dec 15;127(24):4565-4573.
- [152] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092.
- [153] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23(15):4242-4250.
- [154] Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):1543-1552.
- [155] Saâda-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1605-1611.
- [156] Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15;23(8):1920-1928.
- [157] Singavi AK, Menon S, Kilari D, Alqwasmí A, Ritch PS, Thomas JP, et al. Predictive biomarkers for hyper-progression (HP) in response to immune checkpoint inhibitors (ICI) – analysis of somatic alterations (SAs). *Ann Oncol* 2017 Sept 28(5):405
- [158] Kfoury M, Disdero V, Vicier C, Le Saux O, Gougis P, Sajous C, et al. Immune checkpoints inhibitors : Recent data from ASCO's meeting and perspectives. *Bulletin du cancer*. 2018 Aug; 150: 686-695
- [159] Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Jun;18(6):345-362.

- [160] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
- [161] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- [162] Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550.
- [163] 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*. 2015 May 21;372(21):2018-28.
- [164] Ren D, Hua Y, Yu B, Ye X, He Z, Li C, et al. Predictive biomarkers and mechanisms underlying resistance to PD1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2020 Jan 30;19(1):19.
- [165] Xiao L, Wei F, Liang F, Li Q, Deng H, Tan S, et al. TSC22D2 identified as a candidate susceptibility gene of multi-cancer pedigree using genome-wide linkage analysis and whole-exome sequencing. *Carcinogenesis*. 2019 Jul 20;40(7):819-827.
- [166] Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, Montesin M, Murugesan K, Vithayathil TT, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight*. 2019 Mar 21;4(6):e126908.
- [167] Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J, Conlon D, Joshi MB, Harpole DH Jr, et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer*. 2006 Dec 15;107(12):2866-72.
- [168] Koh J, Hur JY, Lee KY, Kim MS, Heo JY, Ku BM, et al. Regulatory (FoxP3⁺) T cells and TGF- β predict the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2020 Nov 4;10(1):18994.
- [169] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res*. 2017 Jan;27(1):109-118.

- [170] Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017 Jun;23(6):703-713.
- [171] Mercer F, Unutmaz D. The biology of FoxP3: a key player in immune suppression during infections, autoimmune diseases and cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2009;665:47-59.
- [172] Watson IR, Takahashi K, Futreal PA, Chin L. Emerging patterns of somatic mutations in cancer. *Nat Rev Genet*. 2013 Oct;14(10):703-18.
- [173] Zhao S, Jiang T, Zhang L, Yang H, Liu X, Jia Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of regulatory T cells in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jun 14;7(24):36065-36073.
- [174] Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer*. 2020 Nov;20(11):662-680.
- [175] Hu-Lieskovan S, Lisberg A, Zaretsky JM, Grogan TR, Rizvi H, Wells DK, et al. Tumor Characteristics Associated with Benefit from Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 15;25(16):5061-5068.
- [176] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019 Mar;19(3):133-150.
- [177] Doherty PC, Zinkernagel RM. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*. 1975 Jun 28;1(7922):1406-9.
- [178] Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, Weber JK, Samstein RM, Makarov V, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018 Feb 2;359(6375):582-587.
- [179] Herbst RS, Soria JC, 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*. 2014 Nov 27;515(7528):563-7.
- [180] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-

cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.

[181] Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria JC, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):318-327.

[182] Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2930-2940.

[183] Pabst L, Lopes S, Bertrand B, Creusot Q, Kotovskaya M, Pencreach E, et al. Prognostic and Predictive Biomarkers in the Era of Immunotherapy for Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 20;24(8):7577.

[184] Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, Saco J, Escuin-Ordinas H, Rodriguez GA, et al. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Rep*. 2017 May 9;19(6):1189-1201.

[185] Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007 May;121(1):1-14.

[186] Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1985 Jan;134(1):230-4.

[187] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.

[188] Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):181-4.

[189] Blackley E, Lim LE, Moore M, Voskoboynik M, McLean C, Haydon A. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as an independent prognostic measure in patients receiving targeted therapy or immunotherapy for stage IV melanoma. *Ann Oncol*. 2017 Sept;28:v440.

- [190] Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, Alfieri S, Di Giacomo AM, Giannarelli D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1904-10.
- [191] Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 15;22(22):5487-5496.
- [192] Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Apr;106:1-7.
- [193] Mezquita L, Auclin E, Charrier M, Ferrara R, Masip JR, Planchard D, et al. The Lung Immune Prognostic Index (LIPI), a predictive score for immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Ann Oncol*. 2017 Sept; 28:v473.
- [194] Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):351-357.
- [195] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017 Jun 1;169(6):985-999.
- [196] Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*. 2015 Jul 9;523(7559):231-5.
- [197] Spranger S, Gajewski TF. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat Rev Cancer*. 2018 Mar;18(3):139-147.
- [198] Alves CH, Ober-Blöbaum JL, Brouwers-Haspels I, Asmawidjaja PS, Mus AM, Razawy W, et al. Dendritic Cell-Specific Deletion of β -Catenin Results in Fewer Regulatory T-Cells without Exacerbating Autoimmune Collagen-Induced Arthritis. *PLoS One*. 2015 Nov 20;10(11):e0142972.
- [199] Tu C, Zeng Z, Qi P, Li X, Guo C, Xiong F, Xiang B, et al. Identification of genomic alterations in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngeal carcinoma-derived

Epstein-Barr virus by whole-genome sequencing. *Carcinogenesis*. 2018 Dec 31;39(12):1517-1528.

[200] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124-8.

[201] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2189-2199.

[202] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Jul 1;25(13):3753-3758.

[203] Bellelli R, Borel V, Logan C, Svendsen J, Cox DE, Nye E, et al. Polε Instability Drives Replication Stress, Abnormal Development, and Tumorigenesis. *Mol Cell*. 2018 May 17;70(4):707-721.e7.

[204] Mertz TM, Harcy V, Roberts SA. Risks at the DNA Replication Fork: Effects upon Carcinogenesis and Tumor Heterogeneity. *Genes (Basel)*. 2017 Jan 22;8(1):46.

[205] Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest*. 2016 Jun 1;126(6):2334-40.

[206] Eggink FA, Van Gool IC, Leary A, Pollock PM, Crosbie EJ, Mileskin L, et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies *POLE*-mutant and microsatellite unstable carcinomas as candidates for checkpoint inhibition. *Oncoimmunology*. 2016 Dec 9;6(2):e1264565.

[207] Niu Y, Ma T, Niu Y, Li T. Investigating the various predictive values of *POLE/POLD1* mutations for response to immune checkpoint inhibitors (ICIs) in different solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39:2606-2606.

[208] Vauchier C, Pluvy J, Theou-Anton N, Soussi G, Poté N, Brosseau S, et al. Poor performance status patient with long-lasting major response to pembrolizumab in advanced non-small-cell lung cancer with coexisting *POLE* mutation and deficient mismatch repair pathway. *Lung Cancer*. 2021 Oct;160:28-31.

- [209] Dong ZY, Zhang JT, Liu SY, Su J, Zhang C, Xie Z, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*. 2017 Jul 26;6(11):e1356145.
- [210] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1321-1328.
- [211] Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):521-536.
- [212] Papillon-Cavanagh S, Doshi P, Dobrin R, Szustakowski J, Walsh AM. *STK11* and *KEAP1* mutations as prognostic biomarkers in an observational real-world lung adenocarcinoma cohort. *ESMO Open*. 2020 Apr;5(2):e000706.
- [213] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. *STK11/LKB1* Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in *KRAS*-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018 Jul;8(7):822-835.
- [214] Biton J, Mansuet-Lupo A, Pécuchet N, Alifano M, Ouakrim H, Arrondeau J, et al. *TP53*, *STK11*, and *EGFR* Mutations Predict Tumor Immune Profile and the Response to Anti-PD-1 in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 15;24(22):5710-5723.
- [215] Chen X, Su C, Ren S, Zhou C, Jiang T. Pan-cancer analysis of *KEAP1* mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes. *Ann Transl Med*. 2020 Feb;8(4):141.
- [216] O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, Pavlakis N, Zhou C, Hirsch F, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Dec;8(6):1119-1124.
- [217] Galluzzi L, Spranger S, Fuchs E, López-Soto A. WNT Signaling in Cancer Immunosurveillance. *Trends Cell Biol*. 2019 Jan;29(1):44-65.

- [218] Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, Chaba K, Enot DP, Adam J, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med*. 2014 Nov;20(11):1301-9.
- [219] Verneau J, Sautés-Fridman C, Sun CM. Dendritic cells in the tumor microenvironment: prognostic and theranostic impact. *Semin Immunol*. 2020 Apr;48:101410.
- [220] Schaer DA, Geeganage S, Amaladas N, Lu ZH, Rasmussen ER, Sonyi A, et al. The Folate Pathway Inhibitor Pemetrexed Pleiotropically Enhances Effects of Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019 Dec 1;25(23):7175-7188.
- [221] Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 17;7(1):108.
- [222] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1084-9.
- [223] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):2012.
- [224] Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, Froehlich TW, Xie Y, Frenkel EP, et al. Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia*. 2017 Oct;19(10):848-855.
- [225] Fukuoka S, Daisuke M, Togashi Y, Sugiyama E, Udagawa H, Kirita K, et al. Association of gut microbiome with immune status and clinical response in solid tumor patients who received on anti-PD-1 therapies. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15):3011-3011
- [226] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):97-103.
- [227] Jin Y, Dong H, Xia L, Yang Y, Zhu Y, Shen Y, et al. The Diversity of Gut Microbiome is Associated With Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019 Aug;14(8):1378-1389.

- [228] Lee PC, Wu CJ, Hung YW, Lee CJ, Chi CT, Lee IC, et al. Gut microbiota and metabolites associate with outcomes of immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Jun;10(6):e004779.
- [229] Maia MC, Poroyko V, Won H, Almeida L, Bergerot PG, Dizman N, et al. Association of microbiome and plasma cytokine dynamics to nivolumab response in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 20 févr 2018;36(6):656-656.
- [230] Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsawat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):104-108.
- [231] Peters BA, Wilson M, Moran U, Pavlick A, Izsak A, Wechter T, et al. Relating the gut metagenome and metatranscriptome to immunotherapy responses in melanoma patients. *Genome Med*. 2019 Oct 9;11(1):61.
- [232] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):91-97.
- [233] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015 Nov 27;350(6264):1079-84.
- [234] Zheng Y, Wang T, Tu X, Huang Y, Zhang H, Tan D, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2019 Jul 23;7(1):193.
- [235] Derosa L, Routy B, Thomas AM, Iebba V, Zalcman G, Friard S, et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):315-324.
- [236] Tomita Y, Goto Y, Sakata S, Imamura K, Minemura A, Oka K, et al. *Clostridium butyricum* therapy restores the decreased efficacy of immune checkpoint blockade in lung cancer patients receiving proton pump inhibitors. *Oncoimmunology*. 2022 May 27;11(1):2081010.
- [237] Fenton TM, Jørgensen PB, Niss K, Rubin SJS, Mörbe UM, Riis LB, et al. Immune Profiling of Human Gut-Associated Lymphoid Tissue Identifies a Role for Isolated Lymphoid Follicles in Priming of Region-Specific Immunity. *Immunity*. 2020 Mar 17;52(3):557-570.e6.

- [238] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):971-6.
- [239] Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, Hinrichs CS, Chieppa M, Cassard L, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *J Clin Invest*. 2007 Aug;117(8):2197-204.
- [240] Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, Wohlfert EA, Blank RB, Zhu Q, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*. 2008 Oct 17;29(4):637-49.
- [241] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016 May 27;16(6):341-52.
- [242] Iraporda C, Errea A, Romanin DE, Cayet D, Pereyra E, Pignataro O, et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*. 2015 Oct;220(10):1161-9.
- [243] Gurav A, Sivaprakasam S, Bhutia YD, Boettger T, Singh N, Ganapathy V. Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions. *Biochem J*. 2015 Jul 15;469(2):267-78.
- [244] Bird L. Microbial metabolite boosts immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 Nov;20(11):648-649.
- [245] Mager LF, Burkhard R, Pett N, Cooke NCA, Brown K, Ramay H, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science*. 2020 Sep 18;369(6510):1481-1489.
- [246] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018 Mar 29;555(7698):623-628. *
- [247] Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019 Jun 14;25(22):2706-2719.
- [248] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017 Jul;23(7):850-858.

- [249] Caparrós-Martín JA, Lareu RR, Ramsay JP, Peplies J, Reen FJ, Headlam HA, et al. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome*. 2017 Aug 9;5(1):95.
- [250] Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D₃ Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. *Anticancer Res*. 2020 Jan;40(1):551-556.
- [251] Acharya C, Betrapally NS, Gillevet PM, Sterling RK, Akbarali H, White MB, et al. Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(2):319-331.
- [252] Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2020 Jan 17;11(1):362.
- [253] Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Feb;22(2):178.e1-178.e9.
- [254] Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, et al. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2018 Aug 20;7(11):e1507670.
- [255] Barrón F, Cardona AF, Ruiz-Patino A, Zatarain Barron L, Corrales-Rodriguez L, Martin C, et al. Relevance of Antibiotic Use on Clinical Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in Hispanic Patients with Advanced NSCLC (CLICAP-ABs) *J Thorac Oncol*. Nov 2019 14:11(2):S1168
- [256] Castello A, Rossi S, Toschi L, Lopci E. Impact of Antibiotic Therapy and Metabolic Parameters in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Checkpoint Inhibitors. *J Clin Med*. 2021 Mar 17;10(6):1251.
- [257] Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 2020 Apr;31(4):525-531.
- [258] Chambers LM, Michener CM, Rose PG, Reizes O, Yao M, Vargas R. Impact of antibiotic treatment on immunotherapy response in women with recurrent gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr;161(1):211-220.

- [259] Cheung KS, Lam LK, Seto WK, Leung WK. Use of Antibiotics during Immune Checkpoint Inhibitor Treatment Is Associated with Lower Survival in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2021 Aug 18;10(6):606-614.
- [260] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jun 1;29(6):1437-1444.
- [261] Elkrief A, El Raichani L, Richard C, Messaoudene M, Belkaid W, Malo J, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2019 Feb 18;8(4):e1568812.
- [262] Fessas P, Naeem M, Pinter M, Marron TU, Szafron D, Balcar L, et al. Early Antibiotic Exposure Is Not Detrimental to Therapeutic Effect from Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2021 Oct 8;10(6):583-592.
- [263] Gaucher L, Adda L, Séjourné A, Joachim C, Guillaume C, Poulet C, et al. Associations between dysbiosis-inducing drugs, overall survival and tumor response in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Mar 15;13:17588359211000591.
- [264] Geum MJ, Kim C, Kang JE, Choi JH, Kim JS, Son ES, et al. Broad-Spectrum Antibiotic Regimen Affects Survival in Patients Receiving Nivolumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 8;14(5):445.
- [265] Giordan Q, Salleron J, Vallance C, Moriana C, Clement-Duchene C. Impact of Antibiotics and Proton Pump Inhibitors on Efficacy and Tolerance of Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*. 2021 Oct
- [266] Guven DC, Acar R, Yekeduz E, Bilgetekin I, Baytemur NK, Erol C, et al. The association between antibiotic use and survival in renal cell carcinoma patients treated with immunotherapy: a multi-center study. *Curr Probl Cancer*. 2021 Dec;45(6):100760.
- [267] Hakozaiki T, Richard C, Elkrief A, Hosomi Y, Benlaïfaoui M, Mimpen I, et al. The Gut Microbiome Associates with Immune Checkpoint Inhibition Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2020 Oct;8(10):1243-1250.
- [268] Hamada K, Yoshimura K, Hirasawa Y, Hosonuma M, Murayama M, Narikawa Y, et al. Antibiotic Usage Reduced Overall Survival by over 70% in Non-small Cell Lung

Cancer Patients on Anti-PD-1 Immunotherapy. *Anticancer Res.* 2021 Oct;41(10):4985-4993.

[269] Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, Hackl H, Hutarew G, Gampenrieder SP, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2018 Mar 27;9(23):16512-16520.

[270] Huemer F, Lang D, Westphal T, Gampenrieder SP, Hutarew G, Weiss L, et al. Baseline Absolute Lymphocyte Count and ECOG Performance Score Are Associated with Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing PD-1/PD-L1 Blockade. *J Clin Med.* 2019 Jul 10;8(7):1014.

[271] Hwang SR, Higgins A, Castillo Almeida NE, LaPlant B, Maurer MJ, Ansell SM, et al. Effect of antibiotic use on outcomes in patients with Hodgkin lymphoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Leuk Lymphoma.* 2021 Jan;62(1):247-251.

[272] Iglesias-Santamaría A. Impact of antibiotic use and other concomitant medications on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020 Sep;22(9):1481-1490.

[273] Kaderbhai C, Richard C, Fumet JD, Aarnink A, Foucher P, Coudert B, Favier L, et al. Antibiotic Use Does Not Appear to Influence Response to Nivolumab. *Anticancer Res.* 2017 Jun;37(6):3195-3200.

[274] Kapoor A, Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Mahajan A, et al. Concomitant use of antibiotics and immune checkpoint inhibitors in patients with solid neoplasms: retrospective data from real-world settings. *Ecancermedicalsecience.* 2020 May 8;14:1038.

[275] Khan U, Ho K, Hwang EK, Peña C, Brouwer J, Hoffman K, et al. Impact of Use of Antibiotics on Response to Immune Checkpoint Inhibitors and Tumor Microenvironment. *Am J Clin Oncol.* 2021 Jun 1;44(6):247-253.

[276] Kim H, Lee JE, Hong SH, Lee MA, Kang JH, Kim IH. The effect of antibiotics on the clinical outcomes of patients with solid cancers undergoing immune checkpoint inhibitor treatment: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2019 Nov 12;19(1):1100.

[277] Kim JH, Ahn B, Hong SM, Jung HY, Kim DH, Choi KD, et al. Real-World Efficacy Data and Predictive Clinical Parameters for Treatment Outcomes in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Res Treat.* 2022 Apr;54(2):505-516.

- [278] Kulkarni AA, Ebadi M, Zhang S, Meybodi MA, Ali AM, DeFor T, et al. Comparative analysis of antibiotic exposure association with clinical outcomes of chemotherapy versus immunotherapy across three tumour types. *ESMO Open*. 2020 Sep;5(5):e000803.
- [279] Lalani AA, Xie W, Braun DA, Kaymakcalan M, Bossé D, Steinharter JA, et al. Effect of Antibiotic Use on Outcomes with Systemic Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2020 Jun;3(3):372-381.
- [280] Lu PH, Tsai TC, Chang JW, Deng ST, Cheng CY. Association of prior fluoroquinolone treatment with survival outcomes of immune checkpoint inhibitors in Asia. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Apr;46(2):408-414.
- [281] Mohiuddin JJ, Chu B, Facciabene A, Poirier K, Wang X, Doucette A, et al. Association of Antibiotic Exposure With Survival and Toxicity in Patients With Melanoma Receiving Immunotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Feb 1;113(2):162-170.
- [282] Nyein AF, Bari S, Hogue S, Zhao Y, Maller B, Sha S, et al. Effect of prior antibiotic or chemotherapy treatment on immunotherapy response in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2022 Jan 24;22(1):101.
- [283] Ochi N, Ichihara E, Takigawa N, Harada D, Inoue K, Shibayama T, et al. The effects of antibiotics on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer differ based on PD-L1 expression. *Eur J Cancer*. 2021 May;149:73-81.
- [284] Ouaknine Krief J, Helly de Tauriers P, Dumenil C, Neveux N, Dumoulin J, et al. Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2019 Jul 10;7(1):176.
- [285] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1;5(12):1774-1778.
- [286] Mielgo Rubio X, Aguado C, Sereno M, Chara LE, Cabezon L, Velastegui A, et al. Early antibiotic use affects the efficacy of first line immunotherapy in lung cancer patients but route of administration seems to be decisive. *J Thorac Oncol*. Oct 2019 14:10:S445
- [287] Schett A, Rothschild SI, Curioni-Fontecedro A, Krähenbühl S, Früh M, Schmid S, et al. Predictive impact of antibiotics in patients with advanced non small-cell lung

cancer receiving immune checkpoint inhibitors : Antibiotics immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020 Jan;85(1):121-131.

[288] Tinsley N, Zhou C, Tan G, Rack S, Lorigan P, Blackhall F, et al. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2020 Jan;25(1):55-63.

[289] Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 Apr;130:10-17.

[290] Hu D, Pang X, Luo J, Zhou J, Wang N, Tang H, et al. The correlation between the influencing factors and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy: an umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):2215543.

[291] Crespín A, Le Bescop C, de Gunzburg J, Vitry F, Zalcman G, Cervesi J, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on the clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Oncol*. 2023 Mar 2;13:1075593.

[292] Raymond F, Déraspe M, Boissinot M, Bergeron MG, Corbeil J. Partial recovery of microbiomes after antibiotic treatment. *Gut Microbes*. 2016 Sep 2;7(5):428-34.

[293] Li C, Xia Z, Li A, Meng J. The effect of proton pump inhibitor uses on outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020 Dec;8(24):1655.

[294] Li M, Zeng C, Yao J, Ge Y, An G. The association between proton pump inhibitors use and clinical outcome of patients receiving immune checkpoint inhibitors therapy. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106972.

[295] Deng R, Zhang H, Li Y, Shi Y. Effect of Antacid Use on Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Solid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Immunother*. 2023 Feb-Mar 01;46(2):43-55.

[296] Chen B, Yang C, Dragomir MP, Chi D, Chen W, Horst D, et al. Association of proton pump inhibitor use with survival outcomes in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jul 15;14:17588359221111703.*

- [297] Lopes S, Pabst L, Dory A, Klotz M, Gourieux B, Michel B, et al. Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Jan 26;14:1070076.
- [298] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016 May;65(5):740-8.
- [299] Sands SA, Tsau S, Yankee TM, Parker BL, Ericsson AC, LeVine SM. The effect of omeprazole on the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6J and SJL/J mice. *BMC Res Notes*. 2014 Sep 4;7:605.
- [300] Davis JA, Collier F, Mohebbi M, Stuart AL, Loughman A, Pasco JA, et al. Obesity, *Akkermansia muciniphila*, and Proton Pump Inhibitors: Is there a Link? *Obes Res Clin Pract*. 2020 Nov-Dec;14(6):524-530.
- [301] Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veecken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013 Dec 19;504(7480):451-5.
- [302] Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. 2016 May;65(5):749-56.
- [303] Miura K, Sano Y, Niho S, Kawasumi K, Mochizuki N, Yoh K, et al. Impact of concomitant medication on clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A retrospective study. *Thorac Cancer*. 2021 Jul;12(13):1983-1994.
- [304] Botticelli A, Cirillo A, Pomati G, Cerbelli B, Scagnoli S, Roberto M, et al. The role of opioids in cancer response to immunotherapy. *J Transl Med*. 2021 Mar 23;19(1):119.
- [305] Taniguchi Y, Tamiya A, Matsuda Y, Adachi Y, Enomoto T, Azuma K, et al. Opioids impair Nivolumab outcomes: a retrospective propensity score analysis in non-small-cell lung cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Dec 8;bmjspcare-2020-002480.
- [306] Cortellini A, Tucci M, Adamo V, Stucci LS, Russo A, Tanda ET, et al. Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice. *J Immunother Cancer*. 2020 Nov;8(2):e001361.

- [307] Mao Z, Jia X, Jiang P, Wang Q, Zhang Y, Li Y, et al. Effect of Concomitant Use of Analgesics on Prognosis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 May 6;13:861723.
- [308] Banerjee S, Sindberg G, Wang F, Meng J, Sharma U, Zhang L, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. *Mucosal Immunol.* 2016 Nov;9(6):1418-1428.
- [309] Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, et al. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. *Anesth Analg.* 2011 Dec;113(6):1353-64.
- [310] Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.*
- [311] Börner C, Warnick B, Smida M, Hartig R, Lindquist JA, Schraven B et al. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J Immunol.* 2009 Jul 15;183(2):882-9.
- [312] Beagles K, Wellstein A, Bayer B. Systemic morphine administration suppresses genes involved in antigen presentation. *Mol Pharmacol.* 2004 Feb;65(2):437-42.
- [313] Cornwell WD, Lewis MG, Fan X, Rappaport J, Rogers TJ. Effect of chronic morphine administration on circulating T cell population dynamics in rhesus macaques. *J Neuroimmunol.* 2013 Dec 15;265(1-2):43-50.
- [314] Failing JJ, Finnes HD, Kottschade LA, Allred JB, Markovic SN. Effects of commonly used chronic medications on the outcomes of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Dec;26(6):609-615.
- [315] Kanai O, Ito T, Saito Z, Yamamoto Y, Fujita K, Okamura M, et al. Effect of cyclooxygenase inhibitor use on immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2021 Mar;12(6):949-957.
- [316] Wang DY, McQuade JL, Rai RR, Park JJ, Zhao S, Ye F, et al. The Impact of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Beta Blockers, and Metformin on the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy in Advanced Melanoma. *Oncologist.* 2020 Mar;25(3):e602-e605.
- [317] Wang SJ, Khullar K, Kim S, Yegya-Raman N, Malhotra J, Groisberg R, et al. Effect of cyclo-oxygenase inhibitor use during checkpoint blockade immunotherapy in patients with metastatic melanoma and non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2020 Oct;8(2):e000889.

- [318] Svaton M, Zemanova M, Zemanova P, Kultan J, Fischer O, Skrickova J, et al. Impact of Concomitant Medication Administered at the Time of Initiation of Nivolumab Therapy on Outcome in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2020 Apr;40(4):2209-2217.
- [319] Bazzani L, Donnini S, Finetti F, Christofori G, Ziche M. PGE₂/EP3/SRC signaling induces EGFR nuclear translocation and growth through EGFR ligands release in lung adenocarcinoma cells. *Oncotarget.* 2017 May 9;8(19):31270-31287.
- [320] Fujino H, Toyomura K, Chen XB, Regan JW, Murayama T. Prostaglandin E₂ regulates cellular migration via induction of vascular endothelial growth factor receptor-1 in HCA-7 human colon cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2011 Feb 1;81(3):379-87.
- [321] Borst P. The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. *IUBMB Life.* 2020 Nov;72(11):2241-2259.
- [322] Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, Blees H, Cabeza-Cabrerizo M, Sammicheli S, et al. NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control. *Cell.* 2018 Feb 22;172(5):1022-1037.e14.
- [323] Franco F, Wenes M, Ho PC. Sparks Fly in PGE₂-Modulated Macrophage Polarization. *Immunity.* 2018 Dec 18;49(6):987-989.
- [324] Yan G, Xiao W, Tang B, Miao H, Li Y. A RIPK3-PGE₂ Circuit Mediates Myeloid-Derived Suppressor Cell-Potentiated Colorectal Carcinogenesis. *Cancer Res.* 2018 Oct 1;78(19):5586-5599.
- [325] Xia Y, Xie Y, Yu Z, Xiao H, Jiang G, Zhou X, et al. The Mevalonate Pathway Is a Druggable Target for Vaccine Adjuvant Discovery. *Cell.* 2018 Nov 1;175(4):1059-1073.e21.
- [326] Li J. Targeting cholesterol biosynthesis promotes anti-tumor immunity by inhibiting long noncoding RNA SNHG29-mediated YAP activation. *Mol Ther.* 2021 Oct 6;29(10):2995-3010.
- [327] Santoni M, Massari F, Matrana MR, Basso U, De Giorgi U, Aurilio G, et al. Statin use improves the efficacy of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2022 Sep;172:191-198.
- [328] Zhang Y, Chen H, Chen S, Li Z, Chen J, Li W. The effect of concomitant use of statins, NSAIDs, low-dose aspirin, metformin and beta-blockers on outcomes in

patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2021 Aug 2;10(1):1957605.

[329] Zhang L, Wang H, Tian J, Sui L, Chen X. Concomitant Statins and the Survival of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022 Jul 5;2022:3429462.

[330] Cantini L, Pecci F, Hurkmans DP, Belderbos RA, Lanese A, Copparoni C, et al. High-intensity statins are associated with improved clinical activity of PD-1 inhibitors in malignant pleural mesothelioma and advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:41-48.

[331] Pérez-Ruiz E, Jiménez-Castro J, Berciano-Guerrero MA, Valdivia J, Estalella-Mendoza S, Toscano F, et al. Impact of intestinal dysbiosis-related drugs on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in clinical practice. *Clin Transl Oncol*. 2020 Oct;22(10):1778-1785.

[332] Liu W, Wang Y, Luo J, Liu M, Luo Z. Pleiotropic Effects of Metformin on the Antitumor Efficiency of Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*. 2021 Feb 2;11:586760.

[333] Afzal MZ, Mercado RR, Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2018 Jul 2;6(1):64.

[334] Zhou H, Liu J, Zhang Y, Zhang L. Inflammatory bowel disease associated with the combination treatment of nivolumab and metformin: data from the FDA adverse event reporting system. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Mar;83(3):599-601.

[335] Ciccicarese C, Iacovelli R, Buti S, Primi F, Astore S, Massari F, et al. Concurrent Nivolumab and Metformin in Diabetic Cancer Patients: Is It Safe and More Active? *Anticancer Res*. 2022 Mar;42(3):1487-1493.

[336] Cortellini A, Di Maio M, Nigro O, Leonetti A, Cortinovis DL, Aerts JG, et al. Differential influence of antibiotic therapy and other medications on oncological outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab versus cytotoxic chemotherapy. *J Immunother Cancer*. 2021 Apr;9(4):e002421.

[337] Buti S, Bersanelli M, Perrone F, Tiseo M, Tucci M, Adamo V, et al. Effect of concomitant medications with immune-modulatory properties on the outcomes of patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors:

development and validation of a novel prognostic index. *Eur J Cancer*. 2021 Jan;142:18-28.

[338] Kostine M, Mauric E, Tison A, Barnette T, Barre A, Nikolski M, et al. Baseline co-mediations may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:474-484.

[339] Peng K, Chen K, Teply BA, Yee GC, Farazi PA, Lyden ER. Impact of Proton Pump Inhibitor Use on the Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cancer Patients. *Ann Pharmacother*. 2022 Apr;56(4):377-386.

[340] Pizzutilo EG, Romanò R, Roazzi L, Agostara AG, Oresti S, Zeppellini A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and the Exposome: Host-Extrinsic Factors Determine Response, Survival, and Toxicity. *Cancer Res*. 2023 Jul 14;83(14):2283-2296.

[341] Chryplewicz A, Scotton J, Tichet M, Zomer A, Shchors K, Joyce JA, et al. Cancer cell autophagy, reprogrammed macrophages, and remodeled vasculature in glioblastoma triggers tumor immunity. *Cancer Cell*. 2022 Oct 10;40(10):1111-1127.e9.

[342] Baek YH, Kang EJ, Hong S, Park S, Kim JH, Shin JY. Survival outcomes of patients with nonsmall cell lung cancer concomitantly receiving proton pump inhibitors and immune checkpoint inhibitors. *Int J Cancer*. 2022 Apr 15;150(8):1291-1300.

[343] Kennedy OJ, Neary MT. Brief Communication on the Impact of β -blockers on Outcomes in Patients Receiving Cancer Immunotherapy. *J Immunother*. 2022 Sep 1;45(7):303-306.

[344] Yan X, Liu P, Li D, Hu R, Tao M, Zhu S, et al. Novel evidence for the prognostic impact of β -blockers in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2022 Dec;113(Pt A):109383.

[345] Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 May;10(3):286-99.

[346] Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut*. 2002 Sep;51(3):405-9.

[347] Takada K, Shimokawa M, Takamori S, Shimamatsu S, Hirai F, Ono Y, et al. The clinical impact of concomitant medication use on the outcome of postoperative recurrent non-small-cell lung cancer in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *PLoS One*. 2022 Feb 7;17(2):e0263247.

- [348] Szczyrek M, Bitkowska P, Chunowski P, Czuchryta P, Krawczyk P, Milanowski J. Diet, Microbiome, and Cancer Immunotherapy-A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2021 Jun 28;13(7):2217.
- [349] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vetzou M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021 Dec 24;374(6575):1632-1640.
- [350] Simpson RC, Shanahan ER, Batten M, Reijers ILM, Read M, Silva IP, et al. Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2344-2352.
- [351] Verhoog S, Taneri PE, Roa Díaz ZM, Marques-Vidal P, Troup JP, Bally L, et al. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Jul 11;11(7):1565.
- [352] Djekic D, Shi L, Brolin H, Carlsson F, Särnqvist C, Savolainen O, et al. Effects of a Vegetarian Diet on Cardiometabolic Risk Factors, Gut Microbiota, and Plasma Metabolome in Subjects With Ischemic Heart Disease: A Randomized, Crossover Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15;9(18):e016518.
- [353] Muralidharan J, Moreno-Indias I, Bulló M, Lopez JV, Corella D, Castañer O, et al. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 1;114(3):1148-1158.
- [354] Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*. 2019 Apr 17;6:47.
- [355] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):789-99.
- [356] Snijder MB, Galenkamp H, Prins M, Derks EM, Peters RJG, Zwinderman AH, et al. Cohort profile: the Healthy Life in an Urban Setting (HELIUS) study in Amsterdam, The Netherlands. *BMJ Open*. 2017 Dec 14;7(12):e017873.
- [357] Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun*. 2020 Dec 11;11(1):6363.

- [358] Herz S, Höfer T, Papapanagiotou M, Leyh JC, Meyenburg S, Schadendorf D, et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer*. 2016 Nov;67:66-72.
- [359] Portuguese AJ, Tykodi SS, Blosser CD, Gooley TA, Thompson JA, Hall ET. Immune Checkpoint Inhibitor Use in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Apr;20(4):406-416.e11.
- [360] Aguirre LE, Guzman ME, Lopes G, Hurley J. Immune Checkpoint Inhibitors and the Risk of Allograft Rejection: A Comprehensive Analysis on an Emerging Issue. *Oncologist*. 2019 Mar;24(3):394-401
- [361] Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, Ghai S, Lorch JH, Ott PA, et al. The Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients: A Case Series and Systematic Review of Literature. *Oncologist*. 2020 Jun;25(6):505-514.
- [362] Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3807-3814.
- [363] Yutaka T, Ito S, Ohigashi H, Naohiro M, Shimono J, Souichi S, et al. Sustained CD4 and CD8 lymphopenia after rituximab maintenance therapy following bendamustine and rituximab combination therapy for lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3216-8.
- [364] Nastoupil LJ, Chin CK, Westin JR, Fowler NH, Samaniego F, Cheng X, et al. Safety and activity of pembrolizumab in combination with rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2022 Feb 22;6(4):1143-1151.
- [365] Wang Z, Weiner GJ. Immune checkpoint markers and anti-CD20-mediated NK cell activation. *J Leukoc Biol*. 2021 Oct;110(4):723-733.
- [366] Joller N, Lozano E, Burkett PR, Patel B, Xiao S, Zhu C et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. *Immunity*. 2014 Apr 17;40(4):569-81.
- [367] Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol*. 2020 Sep 24;11:549842.

- [368] Hottinger AF, de Micheli R, Guido V, Karampera A, Hagmann P, Du Pasquier R. Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Jan 11;5(2):e439.
- [369] Mei Q, Hu G, Yang Y, Liu B, Yin J, Li M, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the use of PD-1 inhibitor in treating patients with cancer: a real-world study. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar;10(3):e004157.
- [370] Lopez-Olivo MA, Valerio V, Karpes Matusevich AR, Brizio M, Kwok M, Geng Y, et al. Safety and Efficacy of Influenza Vaccination in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Systematic Review with Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 27;10(8):1195.
- [371] Widman AJ, Cohen B, Park V, McClure T, Wolchok J, Kamboj M. Immune-Related Adverse Events Among COVID-19-Vaccinated Patients With Cancer Receiving Immune Checkpoint Blockade. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Oct;20(10):1134-1138.
- [372] Chen YW, Tucker MD, Beckermann KE, Iams WT, Rini BI, Johnson DB. COVID-19 mRNA vaccines and immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;155:291-293.
- [373] Ahn MJ, Yang J, Yu H, Saka H, Ramalingam S, Goto K, et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol*, 2016 Apr;11(4):S115
- [374] Kotake M, Murakami H, Kenmotsu H, Naito T, Takahashi T. High incidence of interstitial lung disease following practical use of osimertinib in patients who had undergone immediate prior nivolumab therapy. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):669-670.
- [375] Mamesaya N, Kenmotsu H, Katsumata M, Nakajima T, Endo M, Takahashi T. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody. *Invest New Drugs*. 2017 Feb;35(1):105-107.
- [376] Lin JJ, Chin E, Yeap BY, Ferris LA, Kamesan V, Lennes IT, et al. Increased Hepatotoxicity Associated with Sequential Immune Checkpoint Inhibitor and Crizotinib Therapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019 Jan;14(1):135-140.
- [377] Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S, et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation - Positive

Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol*. 2018 May;13(5):682-688.

[378] Shinno Y, Goto Y, Ohuchi M, Hamada A, Nokihara H, Fujiwara Y, et al. The Long Half-Life of Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors May Increase the Frequency of Immune-Related Adverse Events After Subsequent EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *JTO Clin Res Rep*. 2020 Feb 11;1(1):100008.

[379] Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. *Cancer Res*. 2003 Aug 15;63(16):5054-9.

[380] Ishiguro Y, Ishiguro H, Miyamoto H. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition up-regulates interleukin-6 in cancer cells and induces subsequent development of interstitial pneumonia. *Oncotarget*. 2013 Apr;4(4):550-9.

[381] Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, Kusumoto S, Kishino Y, Manabe R, et al. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):792.

[382] Li BT, Falchook GS, Durm GA, Burns TF, Skoulidis F, Ramalingam SS, et al. OA03.06 CodeBreak 100/101: First Report of Safety/Efficacy of Sotorasib in Combination with Pembrolizumab or Atezolizumab in Advanced KRAS p.G12C NSCLC. *J Thorac Oncol*. 1 sept 2022;17(9, Supplement):S10-1.

[383] Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Dec 6;14(12):1692-1700.

[384] Chen P, Zhu J, Xu Y, Huang Q, Su J, Gao Z, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: evidence from clinical studies and FDA pharmacovigilance database. *BMC Nephrol*. 2023 Apr 22;24(1):107.

[385] Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 18;4:17105.

[386] Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Mar;31(3):492-501.

[387] Roch B, Coffy A, Jean-Baptiste S, Palaysi E, Daures JP, Pujol JL, et al. Cachexia - sarcopenia as a determinant of disease control rate and survival in non-small lung cancer patients receiving immune-checkpoint inhibitors. *Lung Cancer*. 2020 May;143:19-26.

- [388] Chu MP, Li Y, Ghosh S, Sass S, Smylie M, Walker J, et al. Body composition is prognostic and predictive of ipilimumab activity in metastatic melanoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Jun;11(3):748-755.
- [389] Nishioka N, Uchino J, Hirai S, Katayama Y, Yoshimura A, Okura N, et al. Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2019 Apr 3;8(4):450.
- [390] Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, Hirata H, Nishida S, Miyake K, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci Rep*. 2019 Feb 21;9(1):2447.
- [391] Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, Donnellan P, Cushen SJ, O'Sullivan K, et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2017 Jan;116(3):310-317.
- [392] Renner A, Burotto M, Rojas C. Immune Checkpoint Inhibitor Dosing: Can We Go Lower Without Compromising Clinical Efficacy? *J Glob Oncol*. 2019 Jul;5:1-5.
- [393] Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, Robinson AG, Garon EB, Riess JW, Jain L, Mayawala K, Kang J, Ebbinghaus SW, Sinha V, de Alwis DP, Stone JA. Pembrolizumab Exposure-Response Assessments Challenged by Association of Cancer Cachexia and Catabolic Clearance. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5841-5849.
- [394] Thomas VA, Balthasar JP. Understanding Inter-Individual Variability in Monoclonal Antibody Disposition. *Antibodies (Basel)*. 2019 Dec 4;8(4):56.
- [395] Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007 Sep;7(9):715-25.
- [396] Castillo AMM, Vu TT, Liva SG, Chen M, Xie Z, Thomas J, Remaily B, et al. Murine cancer cachexia models replicate elevated catabolic pembrolizumab clearance in humans. *JCSM Rapid Commun*. 2021 Jul-Dec;4(2):232-244.
- [397] Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, Zhang Y, Zhou X, Wang Z, Wang Y, Shi Y, Bai H, Liu N, Yang X, Cui X, Cao Y, Liu Q, Song J, Li Y, Tang Z, Guo M, Wang L, Li K. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Jul;67(7):1079-1090.
- [398] Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, Miller MA, Carlson JC, Freeman GJ, Anthony RM, Weissleder R, Pittet MJ. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med*. 2017 May 10;9(389):eaal3604.

- [399] Oldham RJ, Mockridge CI, James S, Duriez PJ, Chan HTC, Cox KL, Pitic VA, Glennie MJ, Cragg MS. FcγRII (CD32) modulates antibody clearance in NOD SCID mice leading to impaired antibody-mediated tumor cell deletion. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000619.
- [400] Remaily B, Lathrop H, Thomas J, Kim K, Vu T, Stanton C et al. Cancer cachexia associated Fc receptor expression on leukocytes as potential mechanism of checkpoint inhibitor resistance in patients and in murine cancer models. *J Immunother Cancer*. 2023 Nov;11(1)
- [401] Wells G.A., Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2009, Epub Available from URL http://www.Ohri.ca/Programs/Clinical_epidemiology/Oxford.Htm [Cited 2023 sept 19]. (2016).
- [402] Afzal MZ, Shirai K. What impact do the proton pump inhibitors have on the efficacy of immune check point inhibitors in metastatic malignant melanoma?, *J. Clin. Oncol*. 2019 37 e21040–e21040.
- [403] Araujo H, Moniz CMV, Braghiroli OFM, Mak MP, Uratani LF, Dahmer Tiecher R, et al. Proton Pump Inhibitors and Antibiotics Impact on Toxicities and Clinical Outcomes in Cancer Patients Treated With Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2021 39(15_suppl):2652-.
- [404] Castro Balado A, Tourís Lores M, Álvarez Sánchez R, Bernárdez Ferrán B, López Montero E, Mosquera Torre A, et al. 4CPS-301 Association of antibiotics and proton pump inhibitors on clinical activity of firstline pembrolizumab for non-small cell lung cancer: 2 years of real world data. *Eur J Hosp Pharm* 2021; 28: A65.
- [405] Conde-Estévez D, Monge-Escartín I, Ríos-Hoyo A, Monzonis X, Echeverría-Esnal D, Moliner L, et al. Prognostic factors and effect on survival of immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint blockage, *Journal of Chemotherapy*. 2021 33(1)32-39.
- [406] Fukuokaya W, Kimura T, Komura K, Uchimoto T, Nishimura K, Yanagisawa T, et al. Effectiveness of pembrolizumab in patients with urothelial carcinoma receiving proton pump inhibitors. *Urol Oncol*. 2022 Jul;40(7):346.e1-346.e8.
- [407] Hakozaki T, Okuma Y, Omori M, Hosomi Y. Impact of prior antibiotic use on the efficacy of nivolumab for non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2019 Mar;17(3):2946-2952.

- [408] Homicsko K, Dummer R, Hoeller C, Wolchok JD, Hodi FS, Larkin J, Ascierto PA, Atkinson V, Robert C, Postow MA, Re S, Paulucci D, Dobler D, Michielin O. Proton Pump Inhibitor Use and Efficacy of Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022 May 5;14(9):2300.
- [409] Hopkins AM, Kichenadasse G, Karapetis CS, Rowland A, Sorich MJ. Concomitant Proton Pump Inhibitor Use and Survival in Urothelial Carcinoma Treated with Atezolizumab. *Clin Cancer Res*. 2020 Oct 15;26(20):5487-5493.
- [410] Hopkins AM, Kichenadasse G, McKinnon RA, Abuhelwa AY, Logan JM, Badaoui S, et al. Efficacy of first-line atezolizumab combination therapy in patients with non-small cell lung cancer receiving proton pump inhibitors: post hoc analysis of IMpower150. *Br J Cancer*. 2022 Jan;126(1):42-47.
- [411] Hossain T, Htut S and Pathmanathan S. Immunotherapy efficacy and concomitant proton pump inhibitor use in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020; 16: 37.
- [412] Husain M, Xu M, Patel S, Johns A, Grogan M, Li M, et al. Proton Pump Inhibitor Use (PPI) in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) for Advanced Cancer : Survival and Prior Therapy. *J Clin Oncol*. 2021 39 (15_suppl):2633.
- [413] Jun T, Ozbek U, Dharmapuri S, Hardy-Abeloos C, Zhu H, Lin JY, et al. Antacid exposure and immunotherapy outcomes among patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Apr 28;13:17588359211010937.
- [414] Kulkarni A, Kumar M, Pease DF, Wang Y, DeFor TE, Patel M. Impact of antibiotics and proton pump inhibitors on clinical outcomes of immune check point blockers in advanced non-small cell lung cancers and metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: e20520–e20520.
- [415] Kunimitsu Y, Morio K, Hirata S, Yamamoto K, Omura T, Hara T, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on Survival Outcomes in Patients with Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma Treated with Pembrolizumab. *Biol Pharm Bull*. 2022;45(5):590-595.
- [416] Mollica V, Santoni M, Matrana MR, Basso U, De Giorgi U, Rizzo A, et al. Concomitant Proton Pump Inhibitors and Outcome of Patients Treated with Nivolumab Alone or Plus Ipilimumab for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Target Oncol*. 2022 Jan;17(1):61-68.

- [417] Nguyen QP, Nomura M, Matsumoto S, Muto M. The effect of proton pump inhibitors on the efficacy of nivolumab monotherapy in different types of cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: vi115.
- [418] Okuyama Y, Hatakeyama S, Numakura K, Narita T, Tanaka T, Miura Y, et al. Prognostic impact of proton pump inhibitors for immunotherapy in advanced urothelial carcinoma. *BJUI Compass*. 2021 Oct;3(2):151-161.
- [419] Rassy E, Dalban C, Colomba E, Derosa L, Alves Costa Silva C, Negrier S, et al. Efficacy and Safety of Concomitant Proton Pump Inhibitor and Nivolumab in Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2022 Oct;20(5):488-494.
- [420] Ruiz-Bañobre J, Molina-Díaz A, Fernández-Calvo O, Fernández-Núñez N, Medina-Colmenero A, Santomé L, et al. Rethinking prognostic factors in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in the immune checkpoint blockade era: a multicenter retrospective study. *ESMO Open*. 2021 Apr;6(2):100090.
- [421] Spakowicz D, Hoyd R, Muniak M, Husain M, Bassett JS, Wang L, et al. Inferring the role of the microbiome on survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: causal modeling, timing, and classes of concomitant medications. *BMC Cancer*. 2020 May 6;20(1):383.
- [422] Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1664-1674.
- [423] Stokes WA, Behera M, Jiang R, Gutman D, Giuste F, Burns A, et al. Association of proton pump inhibitors with survival in Veterans with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2021 39(15_suppl):e18729.
- [424] Tomisaki I, Harada M, Minato A, Nagata Y, Kimuro R, Higashijima K, et al. Impact of the Use of Proton Pump Inhibitors on Pembrolizumab Effectiveness for Advanced Urothelial Carcinoma. *Anticancer Res*. 2022 Mar;42(3):1629-1634.
- [425] Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 Apr;130:10-17.
- [426] McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, et al. Association of body mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with

targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):310-322.

[427] Lee JH, Hyung S, Lee J, Choi SH. Visceral adiposity and systemic inflammation in the obesity paradox in patients with unresectable or metastatic melanoma undergoing immune checkpoint inhibitor therapy: a retrospective cohort study. *J Immunother Cancer.* 2022 Aug;10(8):e005226

[428] Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight become favorable. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):57.

[429] Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJ. Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Apr 1;6(4):512-518.

[430] Farrell B, Pottie K, Rojas-Fernandez CH, Bjerre LM, Thompson W, Welch V. Methodology for Developing Deprescribing Guidelines: Using Evidence and GRADE to Guide Recommendations for Deprescribing. *PLoS One.* 2016 Aug 12;11(8):e0161248

[431] Valette S, Dory A, Gourieux B, Weber JC. Évaluation de l'implantation d'un processus de dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à l'aide d'un algorithme au sein d'un service de médecine interne [Evaluation of the implantation of a de-prescribing process for proton pump inhibitor (PPI) using an algorithm within an internal medicine department]. *Rev Med Interne.* 2021 Aug;42(8):535-540.



Nom : LOPES

Prénom : Sébastien

Nom d'usage (martial ou autre) : LOPES

Né(e) le 8 juin 1996 à Montmorency (95)

TITRE DE LA THESE :

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE CHECKPOINT
IMMUNITAIRES : IMPACT DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Date et lieu de soutenance : 23 janvier 2024 à Strasbourg

N° d'ordre :

RESUME :

Le paradigme thérapeutique des cancers solides a été bouleversé par l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI). Cependant seulement 20-30% des patients bénéficient réellement de cette classe thérapeutique onéreuse et non dénuée d'effets indésirables. La recherche de facteurs prédictifs plus performants que l'expression de PD-L1 notamment est nécessaire pour une meilleure sélection des patients répondeurs. Parmi ces biomarqueurs, la composition du microbiote intestinal semble étroitement corrélée à la réponse thérapeutique. Cependant, de nombreux médicaments peuvent induire une dysbiose et donc impacter le pronostic de la maladie (inhibiteurs de la pompe à proton, antibiotiques, ...). De plus, les ICI permettent une réactivation de la réponse immunitaire antitumorale et les immunosuppresseurs, dont les corticoïdes, diminuent l'efficacité des ICI. Une méta-analyse a été menée afin d'évaluer l'impact des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) des patients traités par ICI tous cancers confondus. Celle-ci a montré un impact délétère de cette classe pharmacologique sur la SG (HR=1,37 IC95% [1,23-1,52]) et sur la SSP (HR=1,28 IC95% [1,15-1,42]) de ces patients de façon statistiquement significative, malgré la forte hétérogénéité des études. Il est donc recommandé de réévaluer systématiquement cette classe thérapeutique avant d'initier une immunothérapie anticancéreuse.

MOTS-CLEFS :

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, interactions médicamenteuses, cancers localement avancés, cancers métastatiques, microbiote intestinal, inhibiteurs de la pompe à proton, survie globale, survie sans progression

Nom du Directeur de Thèse : Docteur Anne Dory