



**HAL**  
open science

## Les facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Chloé Moneyron

► **To cite this version:**

Chloé Moneyron. Les facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03125037

**HAL Id: dumas-03125037**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03125037>**

Submitted on 29 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 09 octobre 2020  
par  
Chloé MONEYRON

# LES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES

Directeur de thèse : **M. Paul ROUZAIRE**

## Jury

Président : **Mme Catherine COUDERT**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Paul ROUZAIRE**

Maître de conférences – Praticien Hospitalier,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Thibault DE WITASSE THEZY** Pharmacien



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 09 octobre 2020  
par  
Chloé MONEYRON

# LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRES

Directeur de thèse : **M. Paul ROUZAIRE**

## Jury

Président : **Mme Catherine COUDERT**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Paul ROUZAIRE**

Maître de conférences – Praticien Hospitalier,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Thibault DE WITASSE THEZY** Pharmacien

## REMERCIEMENTS

Avant tout, à Monsieur Paul Rouzair pour avoir dirigé cette thèse d'exercice, m'avoir aidée et conseillée depuis le choix du sujet jusqu'à la relecture finale, pour nos échanges, votre disponibilité, l'intérêt et le temps passé.

A Madame Catherine Coudert, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Vos enseignements m'ont beaucoup appris, et, pour votre implication auprès de vos étudiants, vous avez mon plus profond respect.

A Monsieur Thibault De Witasse Thézy, pour l'intérêt que tu portes à mon travail et pour me faire l'honneur de siéger à ce jury. Merci pour les encouragements, tes toujours bons conseils et la bonne entente au travail au quotidien.

A tous mes ami(e)s de la faculté depuis la 1<sup>ère</sup> année jusqu'à la dernière, particulièrement à Justine, pour tous les beaux moments passés ensemble durant ces années et à ceux encore à venir. A Maud, Clémence, Simon, pour votre soutien et l'intérêt porté à mes études, même si la pharmacie est relativement éloignée de vos domaines respectifs !

A mes amis plus récents, Marie, Alexandre, Maxence, Deepak, qui ont ensoleillé mes journées durant ces deux dernières années. Je suis contente d'avoir fait autant de kilomètres pour vous rencontrer et j'espère vous garder auprès de moi pour de nombreuses années encore.

Enfin, le plus grand merci pour toute ma famille et d'autant plus à ma Maman, qui m'ont offert un soutien indéfectible tout au long de ces années, je suis si fière de terminer ces études et de vous présenter ce travail. Vous avez tous une part dans ma réussite.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>PARTIE I : LES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE IMMUNITAIRE .....</b>	<b>9</b>
1. ROLE DES LYMPHOCYTES T DANS L'ACTION ANTI-TUMORALE .....	9
2. CIBLES TUMORALES ET IMMUNITAIRES DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE .....	10
2.1. CTLA-4.....	10
2.2. PD-1 .....	12
2.3. PD-L1 .....	13
2.4. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps .....	14
3. REVUE DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTROLE AUTORISES EN FRANCE.....	15
4. ÉVALUATION DE L'ACTION DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE .....	20
4.1. Taux de réponse .....	20
4.1.1. Moyens d'évaluation .....	20
4.1.2. Particularités de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle.....	21
4.2. Effets indésirables immuno-médiés .....	26
4.3. Intérêt de facteurs prédictifs de réponse.....	27
<b>PARTIE II : ASPECTS MACROSCOPIQUES ET CELLULAIRES PREDICTIFS DE REPONSE.....</b>	<b>28</b>
1. FACTEURS GENERAUX .....	28
1.1. Sexe, âge, poids.....	28
1.1.1. Sexe .....	28
1.1.2. Age .....	30
1.1.3. Poids.....	32
1.2. Microbiome intestinal .....	33
2. BIOMARQUEURS CIRCULANTS .....	35
2.1. Cellules circulantes .....	35
2.2. Cellules myéloïdes suppressives .....	37
2.3. Lactate déshydrogénase.....	39
2.4. Rôle de l'inflammation.....	41
2.5. Anticorps anti-médicaments.....	42
3. MICROENVIRONNEMENT TUMORAL .....	44
4. NIVEAU D'EXPRESSION DES CIBLES TUMORALES .....	50
<b>PARTIE III : ASPECTS GENETIQUES PREDICTIFS DE REPONSE .....</b>	<b>54</b>
1. LA CHARGE MUTATIONNELLE.....	54
2. LOCALISATION DES MUTATIONS GENETIQUES POSSIBLES .....	56
2.1. Système de réparation des mésappariements de l'ADN.....	56
2.2. Complexe majeur d'histocompatibilité .....	58
2.3. Proto-oncogènes et anti-oncogènes .....	62

2.3.1.	Facteurs de croissance par activité tyrosine kinase (EGFR, MET et ALK) et autres proto-oncogènes.....	62
2.3.2.	KRAS : oncogène le plus répandu dans le CBNPC .....	63
2.3.3.	Gènes suppresseurs de tumeur (STK11, KEAP1).....	64
2.3.4.	Autres : JAK, RYR1, MGAM, ... ..	65
2.4.	Interféron-gamma.....	69
3.	ROLE DE L'EPIGENETIQUE .....	70
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>72</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		<b>75</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>		<b>92</b>

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Revue des différents inhibiteurs de points de contrôles autorisés en France au 10/09/2020 (8–15).....	16
<b>Tableau II</b> : Résumé des données d’immunogénicité, à partir des Résumés des Caractéristiques du Produit de chaque médicament, en monothérapie (8–14).....	42
<b>Tableau III</b> : Indications autorisées par la Food and Drug Administration pour le traitement de cancers à haute instabilité des microsatellites (111–113) .....	57

### FIGURES

<b>Figure 1</b> : Rôle immunitaire de CTLA-4 et action des anti-CTLA-4 dans la réponse anti-cancéreuse .....	11
<b>Figure 2</b> : Rôle immunitaire de la voie PD-1 et action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans la réponse anti-cancéreuse.....	14
<b>Figure 3</b> : Mécanisme de lyse directe des cellules tumorales par cytotoxicité dépendante des anticorps .....	15
<b>Figure 4</b> : Score pronostic de l’efficacité anti-PD-1 basé sur le statut tabagique et les marqueurs circulants, à l’initiation et au cours du traitement, d’après <i>Möller et al.</i> (68).....	37
<b>Figure 5</b> : Représentation et caractéristiques des différents profils tumoraux, extrait de <i>Chen et Mellman</i> (93).....	50



## LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : Anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*)  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
B2M : Bêta-2-microglobuline  
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules  
CM : Charge mutationnelle  
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité  
CPA : Cellule présentatrice d'antigène  
CRP : Protéine C-réactive  
CT : Charge tumorale  
CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4  
EI : Effet indésirable  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HR : Hazard ratio  
IC95% : Intervalle de confiance à 95%  
IFN : Interféron  
IMC : Indice de masse corporelle  
IPCI : Inhibiteur de point de contrôle immunitaire  
LDH : Lactate déshydrogénase  
MLR : Rapport monocytes / lymphocytes  
MMR : Système de réparation des mésappariements de l'ADN (*mismatch repair*)  
NK : Cellules Natural Killers  
NLR : Rapport neutrophiles / lymphocytes  
PD-1 : Programmed cell death protein 1  
PD-L1 : Programmed death ligand 1  
PLR : Rapport plaquettes / lymphocytes  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumours  
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation  
SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TCR : Récepteur des cellules T

TGR : Taux de croissance de la tumeur (*tumor growth rate*)

Treg : Lymphocytes T régulateurs

TRO : Taux de réponse objective

## INTRODUCTION

Les cancers sont décrits depuis l'Antiquité mais le développement de traitements à visée curative de cette pathologie longtemps incurable a particulièrement été accéléré depuis la découverte des techniques de chirurgies appropriées, de la radiothérapie puis de la chimiothérapie. La chimiothérapie a constitué un avancement majeur dans le traitement anticancéreux, présentant une efficacité certaine et ayant transformé le pronostic des patients atteints. Néanmoins, la non-spécificité des traitements et les effets secondaires lourds ont amené à la recherche et découverte d'abord des thérapies ciblées, moins toxiques et visant à être utilisées seulement chez les patients susceptibles d'en tirer bénéfice par la présence de biomarqueurs spécifiques. Plus récemment et toujours dans une optique de médecine personnalisée, l'immunothérapie a été développée dans le but d'accroître l'efficacité du système immunitaire des patients contre les cellules tumorales. A la différence de la chimiothérapie, l'immunothérapie n'a pas d'action toxique directe sur les cellules cancéreuses mais agit par le biais de cibles immunitaires présentes dans l'environnement tumoral. Les approches d'immunothérapie les plus développées actuellement sont basées sur le transfert adoptif de cellules (notamment la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou l'injection de cellules « CAR T »), la vaccination antitumorale, et l'inhibition des points de contrôle immunitaires. Les inhibiteurs de points de contrôle sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire que les cellules anticancéreuses mettent en place, en particulier en inactivant les lymphocytes T. L'utilisation de ces molécules rencontre actuellement un grand succès, devant des résultats d'efficacité probants chez certains patients. Néanmoins, l'identification et la validation de biomarqueurs spécifiques aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires restent des enjeux majeurs de la recherche dans ce domaine, afin de mieux déterminer les profils de patients qui tireraient un bénéfice maximal de ces traitements (identification des patients répondeurs et non-répondeurs et des populations particulièrement à risque d'effets indésirables, qui peuvent être graves voire fatals). Cette thèse ne propose pas une revue exhaustive de la littérature publiée, mais s'intéresse à certains de ces facteurs prédictifs de réponse et/ou de toxicité actuellement étudiés dans la littérature scientifique. Toutes ces recherches s'intègrent dans l'approche de la médecine personnalisée aujourd'hui de plus en plus développée, adaptée à chaque patient, ne se focalisant plus uniquement sur les cellules tumorales mais sur les caractéristiques des patients dans leur globalité.

# **PARTIE I : LES INHIBITEURS DE POINT DE CONTROLE IMMUNITAIRE**

## **1. Rôle des lymphocytes T dans l'action anti-tumorale**

Les antigènes tumoraux ou associés à l'environnement tumoral peuvent être reconnus par le système immunitaire, de la même façon que la reconnaissance d'un antigène extérieur à l'organisme. Ce sont les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative, notamment les lymphocytes T, qui interviennent dans le but d'éliminer les cellules cancéreuses. La réponse immunitaire à médiation cellulaire, permise par ces derniers, est initiée à partir de la reconnaissance de l'antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) qui exprime à sa surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) contenant des peptides antigéniques. A ce stade, le lymphocyte T, mature mais naïf, peut reconnaître spécifiquement le complexe CMH-peptide antigénique porté par la CPA *via* l'interaction avec le TCR (récepteur des cellules T). Ce signal, complété par la suite par le signal 2 de co-stimulation permet l'activation, la prolifération et la différenciation en lymphocyte T effecteur. Les lymphocytes T sont donc particulièrement étudiés dans ce contexte car ils jouent donc un rôle majeur dans la lutte anti-cancéreuse : d'abord en reconnaissant spécifiquement les antigènes tumoraux, puis par leurs fonctions de reconnaissance et de destruction des cellules exprimant l'antigène reconnu (par les cellules T CD8+ cytotoxiques, ayant une action directe sur les cellules cancéreuses, mais aussi par les lymphocytes CD4+ auxiliaires, *via* la sécrétion de cytokines permettant une action indirecte en favorisant l'action d'autres cellules de l'immunité innée ou adaptative).

Les interactions entre les CPA et lymphocytes T sont régulées par un équilibre entre plusieurs signaux activateurs et inhibiteurs de leurs fonctions : des points de contrôle immunitaires. En l'absence de tumeur, les points de contrôle immunitaires servent au maintien d'une immunité normale et à la prévention de l'auto-immunité. Néanmoins, les cellules cancéreuses peuvent déréguler ces derniers, afin de permettre l'échappement de la tumeur vis-à-vis du système immunitaire et son développement sans mécanismes de résistance immunitaires. A ce jour, les molécules développées nommées « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire » (IPCI) agissent sur les points de contrôle entre CPA et lymphocytes T : protéines à rôle de ligand ou récepteur exprimées à la surface de ces cellules. Les signaux visés sont des signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire, surexprimés dans le microenvironnement tumoral. Les IPCI sont

donc des anticorps monoclonaux antagonistes de ces protéines, ayant pour but de favoriser la réponse immunitaire antitumorale en bloquant les signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire que les cellules anticancéreuses mettent en place. Par conséquent, ces anticorps ne ciblent pas directement les cellules cancéreuses (à la différence des chimiothérapies par exemple) mais visent à augmenter l'activité antitumorale endogène (1).

## **2. Cibles tumorales et immunitaires des inhibiteurs de point de contrôle**

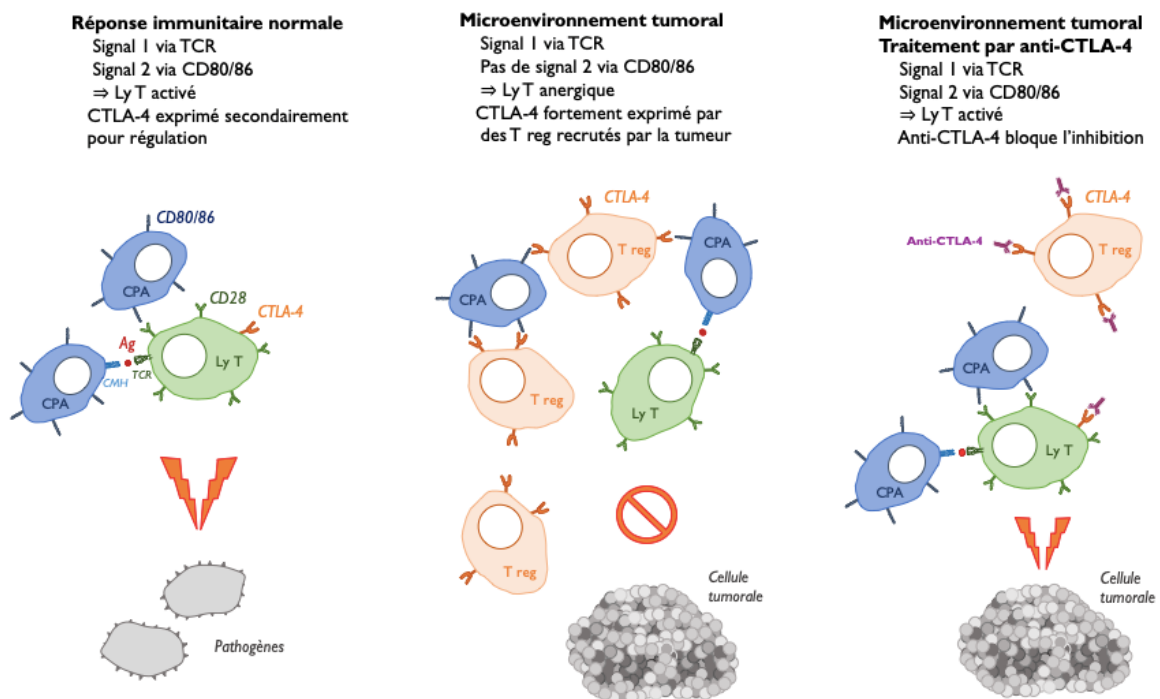
### **2.1. CTLA-4**

La protéine *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, abrégée **CTLA-4**, possède un rôle de récepteur exprimé de façon constitutive sur les lymphocytes T régulateurs (Treg), ou d'expression induite sur les lymphocytes T effecteurs. Lorsque CTLA-4 n'est pas exprimé, il est principalement retrouvé à l'intérieur de vésicules intracellulaires, en raison de son endocytose constitutive à partir de la membrane plasmique ; les molécules n'étant transportées à la surface membranaire qu'après la reconnaissance spécifique de l'antigène par le TCR. CTLA-4 peut se lier au dimère CD80 (avec une forte affinité) ou au monomère CD86 (avec une faible affinité) fortement exprimés par les CPA lors de stimuli inflammatoires ou immunitaires. Cette liaison provoque l'inhibition de la réponse T (2).

Au début de la réponse immunitaire, CD80 et CD86 (également appelées complexe B7) se lient à CD28 selon les mêmes affinités qu'avec CTLA-4. CD28, molécule de co-stimulation, possède des fonctions inverses de CTL-4 en étant impliquée dans l'activation des cellules T. L'interaction CD28 / CD80-CD86 constitue en effet le deuxième signal d'activation permettant la transformation complète des lymphocytes T naïfs en lymphocytes T activés, permettant la prolifération et l'expansion clonale des lymphocytes activés. Si ce signal n'est pas produit, le lymphocyte T ne va pas être activé et devient anergique, un état réfractaire dans lequel la cellule est inhibée, incapable de répondre. L'interaction avec CTLA-4, en tant que point de contrôle, intervient par la suite dans un but de régulation de la réponse immunitaire : CTLA-4 présentant une affinité plus forte pour CD80 que CD28, prend sa place et le signal d'inhibition de la réponse immunitaire devient plus fort que celui d'activation médiée par la liaison restante

CD28 / CD86. Au final, une anergie clonale est obtenue dans le but physiologique de limiter la réponse immunitaire dans le temps.

Dans le microenvironnement tumoral, de nombreux lymphocytes Treg sont retrouvés (3), recrutés par la tumeur afin de constituer un moyen d'échappement immunitaire, en raison de leurs fonctions régulatrices de la réponse immunitaire (car exprimant CTLA-4 constitutivement). Ainsi, dans cet environnement, l'inhibition de la réponse lymphocytaire prédomine sur son activation ce qui empêche l'action effectrice des cellules T contre les cellules tumorales. L'intérêt de bloquer le point de contrôle CTLA-4 est donc de bloquer les signaux inhibiteurs de la réponse anti-tumorale et de réduire l'activité des cellules Treg, dans le but d'augmenter l'activation et la prolifération de cellules T effectrices (**Figure 1**).



**Figure 1** : Rôle immunitaire de CTLA-4 et action des anti-CTLA-4 dans la réponse anti-cancéreuse

Ag : antigène ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; CPA : cellule présentatrice d'antigène ; Ly T : lymphocyte T ; TCR : récepteur des cellules T ; T reg : lymphocyte T régulateur.

## 2.2. PD-1

Le récepteur **PD-1**, *Programmed cell death protein 1*, est une protéine présente à un faible niveau d'expression sur les lymphocytes T naïfs doublement négatifs CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>, les lymphocytes natural killers (NK), les monocytes et cellules de Langerhans. Il est plus fortement exprimé sur les lymphocytes T une fois activés et joue un rôle dans l'extinction de la réponse immunitaire.

Les ligands de PD-1 sont PD-L1 (*Programmed death ligand 1*) et PD-L2 (*Programmed cell death ligand 2*). PD-L2 interagit directement avec PD-1 (de la même façon que CTLA-4 avec CD80) alors que la liaison de PD-L1 à PD-1 implique des changements conformationnels complexes de PD-L1. Par ailleurs, la liaison des ligands à PD-1 est compétitive car les deux ne peuvent se lier simultanément au récepteur (4).

**PD-L1** est exprimé constitutivement sur les CPA et sur certaines cellules non hématopoïétiques telles que les cellules de l'endothélium vasculaire, des îlots de Langerhans et dans certains lieux d'immunoprivilège (placenta, testicules, yeux). PD-L1 peut également être surexprimé sur les cellules tumorales et cellules immunitaires associées à la tumeur (notamment monocytes et cellules dendritiques) dans le microenvironnement tumoral en réponse à des signaux pro-inflammatoires (notamment induits par les interférons de type 1 et 2, le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$  ou le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF). De par ses nombreuses expressions, PD-L1 est considéré comme le ligand majoritaire de PD-1 (5). L'expression basale constitutive de **PD-L2** est plus faible que celle de PD-L1 : PD-L2 étant exprimé sur les cellules dendritiques et macrophages activés. Son expression peut néanmoins également être induite par des signaux inflammatoires sur d'autres cellules immunitaires ou non (cellules épithéliales alvéolaires, cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine, fibroblastes notamment tumoraux) (6).

Le point de contrôle PD-1 joue donc un rôle spécifique dans l'inhibition de la prolifération et la suppression de l'activité des lymphocytes T (**Figure 2**) dans un but de régulation de la réponse immunitaire, de par son expression à la surface des lymphocytes T une fois qu'ils sont activés seulement, la localisation de ses ligands et l'induction de leur expression par des signaux inflammatoires. Par ailleurs, PD-1 peut également impacter le métabolisme des lymphocytes T, ce qui a pour conséquence d'altérer la différenciation de ces cellules en cellules effectrices et

en cellules mémoire, tout en augmentant la différenciation en cellules régulatrices Treg et en cellules anergiques (5), moins efficaces pour lutter contre les cellules tumorales.

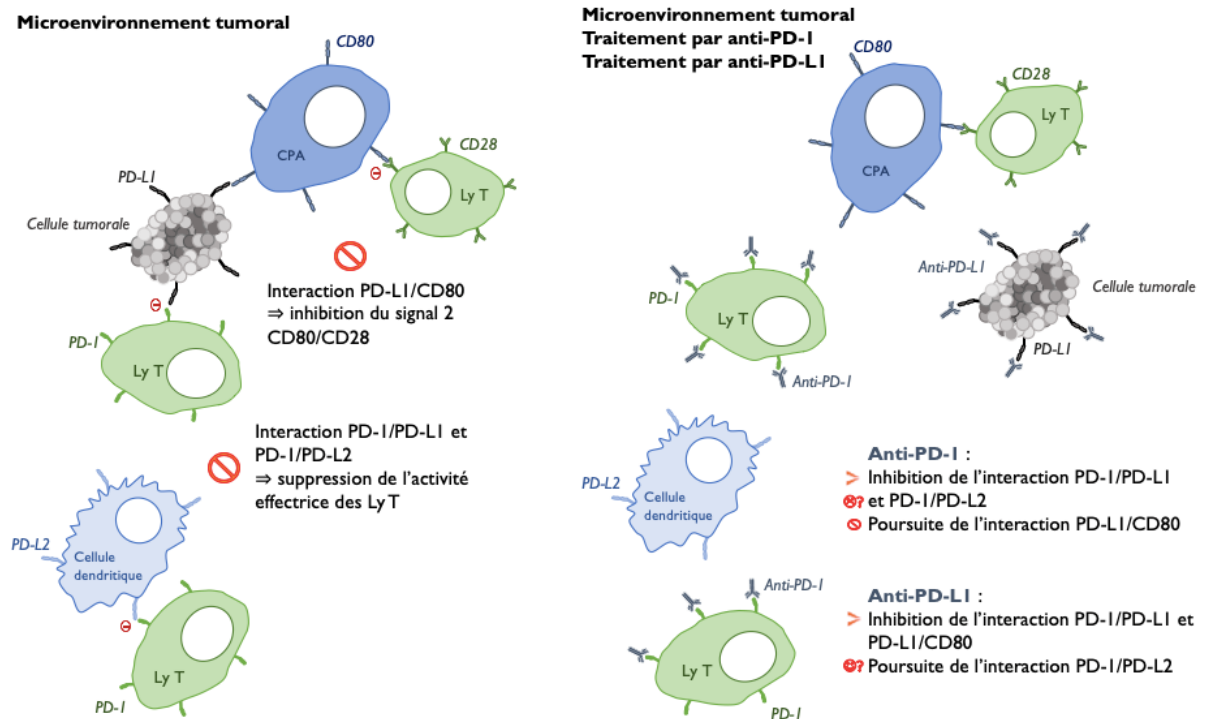
### 2.3. PD-L1

Les anticorps monoclonaux IPCI anti-PD-L1 ont été développés afin d'épargner la voie PD-1/PD-L2, selon plusieurs arguments. D'une part, en plus d'interagir avec PD-1, **PD-L1** inhibe également la fonction et l'activation des lymphocytes T par une liaison avec CD80 (B7-1). L'action des anti-PD-L1 permet donc d'augmenter l'activité des lymphocytes T selon deux voies distinctes : PD-1 et CD80 (**Figure 2**). D'autre part, à la différence de PD-L1, PD-L2 peut interagir avec la protéine RGMb (*repulsive guidance molecule b*), initialement découverte en tant que corécepteur des protéines de la morphogenèse osseuse et des néogénines. Néanmoins, RGMb, fortement exprimée dans le poumon, joue un rôle négatif dans la tolérance pulmonaire en interagissant avec PD-L2 (exprimé sur les cellules dendritiques pulmonaires). Le blocage de PD-1 reviendrait donc à « favoriser » les interactions possibles de PD-L2 avec RGMb en réduisant le nombre de récepteurs PD-1 disponibles (occupés par l'IPCI). Ainsi, la balance déplacée vers une disponibilité de PD-L2 et plus d'interactions avec RGMb entraînerait une prolifération des lymphocytes T pulmonaires, associée à une diminution de la tolérance immunitaire pulmonaire et l'apparition de pneumopathies (7). L'intérêt de bloquer uniquement PD-L1 résiderait donc en partie à la réduction de ces effets indésirables (EI) de type pulmonaire avec des IPCI anti-PD-L1, comparativement aux anti-PD-1<sup>i</sup>.

---

<sup>i</sup> Selon les différents RCP en vigueur disponibles sur le site de l'EMA au 10/09/2020 pour chaque produit, l'incidence des pneumopathies d'origine immunologique chez les anti-PD-L1 en monothérapie est de 1,2% chez les patients traités par avélumab, 3,1% par atézolizumab et 4,2% par durvalumab. L'incidence pour les anti-PD-1 en monothérapie est de 3,7% chez les patients traités par cémiplimab, 3,4% par nivolumab et 4,3% par pembrolizumab. Aucune conclusion ne peut néanmoins être effectuée sur la base de ces fréquences observées, les conditions d'utilisation des produits n'étant pas similaires et en l'absence de présentation de résultats d'essai clinique comparatif.





**Figure 2 :** Rôle immunitaire de la voie PD-1 et action des anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans la réponse anti-cancéreuse

CPA : cellule présentatrice d'antigène ; Ly T : lymphocyte T.

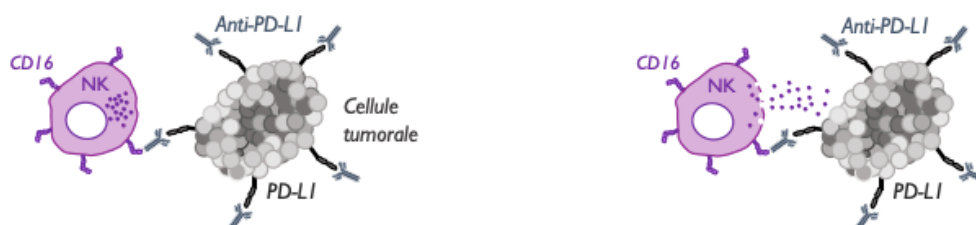
#### 2.4. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

L'avélumab (anti-PD-L1) est actuellement le seul anticorps monoclonal de type IPCI à présenter en outre un mécanisme d'action complémentaire à ceux précédemment évoqués. Il peut induire la lyse directe des cellules tumorales par le phénomène de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Ce mécanisme de défense immunitaire s'effectue par la reconnaissance indirecte des cellules cibles *via* des anticorps : la cellule cible, exprimant des néo-antigènes, est d'abord recouverte d'anticorps se liant aux antigènes par leur fragment Fab. Les anticorps sont ensuite reconnus par les récepteurs au fragment Fc des cellules cytotoxiques, principalement les cellules NK. Ces dernières ainsi activées vont entraîner la destruction de la cellule cible selon un mécanisme indépendant du système du complément (**Figure 3**).

**Reconnaissance** des Ac liés à la cellule tumorale (« opsonisation ») par les cellules NK grâce à l'interaction CD16 (RFcγIIIa) / fragment Fc

**Activation du NK**

Polarisation des granules (perforines-granzymes) et des molécules de mort membranaire (Fas-L et voie des caspases)  
Libération du contenu dans l'espace intercellulaire  
Destruction de la cellule cible tumorale



**Figure 3** : Mécanisme de lyse directe des cellules tumorales par cytotoxicité dépendante des anticorps

*Ac* : anticorps ; *Fc* : fragment constant des anticorps ; *NK* : Natural Killer ; *Ly T* : lymphocyte T.

### **3. Revue des inhibiteurs de points de contrôle autorisés en France**

Actuellement, 7 IPCI sont autorisés en France dans diverses indications. Un seul anticorps monoclonal représente la classe des anti-CTLA4 (ipilimumab) tandis que 3 différents sont présents dans chacune des classes anti-PD-1 (cémplimab, nivolumab et pembrolizumab) et anti-PD-L1 (atézolizumab, avélumab et durvalumab). Leurs indications approuvées et faisant l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont présentées dans le **Tableau I**.

Les IPCI sont aujourd'hui autorisés pour le traitement de 8 grands types de cancers (de nombreuses autres indications étant en développement), en monothérapie ou en association à d'autres traitement anti-cancéreux (par exemple chimio- et/ou radiothérapie) ou autres IPCI :

- Cancers dermatologiques (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers pulmonaires (anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers rénaux (anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers urothéliaux (anti-PD-1 et anti-PD-L1) ;
- Cancers hématologiques : Lymphome de Hodgkin (anti-PD-1) ;
- Cancers de la tête et du cou (anti-PD-1) ;
- Cancers du sein (anti-PD-L1) ;
- Cancers hépatiques (anti-PD-L1).

Seul l'ipilimumab, dans le traitement du mélanome avancé en monothérapie est actuellement autorisé pour une utilisation pédiatrique (>12 ans).

**Tableau I** : Revue des différents inhibiteurs de points de contrôles autorisés en France au 10/09/2020 (8–15)

Inhibiteur de point de contrôle (DCI, nom commercial, laboratoire exploitant)	Indication(s) approuvée(s) par l'ANSM
<b>Anti-CTLA-4</b>	
<b>Ipilimumab</b> <b>YERVOY</b> Bristol-Myers Squibb	En monothérapie : - Chez les patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de <b>mélanome avancé</b> (non résecable ou métastatique).  En association : - Au nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints de <b>mélanome avancé</b> (non résecable ou métastatique). - Au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un <b>carcinome à cellules rénales avancé</b> de pronostic intermédiaire/défavorable.
<b>Anti-PD-1</b>	
<b>Cémiplimab</b> <b>LIBTAYO</b> Sanofi-Aventis	En monothérapie : - Chez les patients adultes atteints d'un <b>carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé</b> qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.
<b>Nivolumab</b> <b>OPDIVO</b> Bristol-Myers Squibb	En monothérapie : - En tant que traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un <b>mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique</b> , et ayant subi une résection complète. - Chez les patients adultes atteints d'un <b>cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique</b> après une chimiothérapie antérieure. - Chez les patients adultes atteints d'un <b>carcinome à cellules rénales avancé</b> après un traitement antérieur. - Chez les patients adultes atteints d'un <b>lymphome de Hodgkin classique</b> en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. - Chez les patients adultes atteints d'un <b>cancer épidermoïde de la tête et du cou</b> , en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. - Chez les patients adultes atteints d'un <b>carcinome urothélial localement avancé</b> non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Inhibiteur de point de contrôle (DCI, nom commercial, laboratoire exploitant)	Indication(s) approuvée(s) par l'ANSM
	<p>En association :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un <b>carcinome à cellules rénales avancé</b> de pronostic intermédiaire/défavorable.</li> </ul> <p>En monothérapie ou en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un <b>mélanome avancé</b> (non résecable ou métastatique).</li> </ul>
<p><b>Pembrolizumab</b> KEYTRUDA MSD</p>	<p>En monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>mélanome avancé</b> (non résecable ou métastatique).</li> <li>- En tant que traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un <b>mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire</b>, ayant eu une résection complète.</li> <li>- En tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un <b>cancer bronchique non à petites cellules métastatique (CBNPC)</b> dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) <math>\geq 50\%</math>, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</li> <li>- Chez les patients adultes atteints de <b>CBNPC localement avancé ou métastatique</b> dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq 1\%</math>, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée antérieure.</li> <li>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>lymphome de Hodgkin classique (LHc)</b> en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.</li> <li>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>carcinome urothélial localement avancé ou métastatique</b> ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</li> <li>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>carcinome urothélial localement avancé ou métastatique</b> inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) <math>\geq 10</math>.</li> <li>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)</b> récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq 50\%</math> et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.</li> </ul> <p>En association :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de <b>CBNPC métastatique non-épidermoïde</b> dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</li> </ul>

Inhibiteur de point de contrôle (DCI, nom commercial, laboratoire exploitant)	Indication(s) approuvée(s) par l'ANSM
	<p>- Au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de <b>CBNPC métastatique épidermoïde</b>.</p> <p>- A l'axitinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un <b>carcinome à cellules rénales (CCR)</b> avancé.</p> <p>En monothérapie ou en association :</p> <p>- A une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un <b>carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)</b> métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math>.</p>
<b>Anti-PD-L1</b>	
<p><b>Atézolizumab</b> <i>TECENTRIQ</i> Roche</p>	<p>En monothérapie :</p> <p>- Chez patients adultes atteints d'un <b>carcinome urothélial localement avancé ou métastatique</b>, après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 <math>\geq 5\%</math>.</p> <p>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>CBNPC localement avancé ou métastatique</b> après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq.</p> <p>En association :</p> <p>- Au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un <b>cancer du sein triple négatif localement avancé</b> non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 <math>\geq 1\%</math> et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. [<i>Uniquement TECENTRIQ 840 mg</i>]</p> <p>- Au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un <b>cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique</b>. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), uniquement après échec des thérapies ciblées appropriées. [<i>Uniquement TECENTRIQ 1200 mg</i>]</p> <p>- Au nab-paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un <b>CBNPC non épidermoïde métastatique</b> sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif). [<i>Uniquement TECENTRIQ 1200 mg</i>]</p> <p>- Au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un <b>cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu</b> [<i>Uniquement TECENTRIQ 1200 mg</i>]</p> <p>Faisant l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte :</p>

Inhibiteur de point de contrôle (DCI, nom commercial, laboratoire exploitant)	Indication(s) approuvée(s) par l'ANSM
	<p>- En association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un <b>cancer du sein triple négatif</b> métastatique ou localement avancé non résecable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 <math>\geq</math> 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. [Uniquement TECENTRIQ 840 mg]</p> <p>Faisant l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte par extension d'indication :</p> <p>- En association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un <b>carcinome hépatocellulaire</b> (CHC) localement avancé ou métastatique, non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1 [Uniquement TECENTRIQ 1200 mg]</p>
<p><b>Avélumab</b> BAVENCIO Merck Serono</p>	<p>En monothérapie :</p> <p>- Chez les patients atteints de <b>carcinome à cellules de Merkel</b> (CCM) métastatique de l'adulte.</p> <p>En association :</p> <p>- A l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de <b>carcinome à cellules rénales</b> (CCR) à un stade avancé.</p> <p>Faisant l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte par extension d'indication :</p> <p>- En monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un <b>carcinome urothélial</b> (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine et présentant un score ECOG 0 ou 1.</p>
<p><b>Durvalumab</b> IMFINZI AstraZeneca</p>	<p>En monothérapie :</p> <p>- Chez les patients adultes atteints d'un <b>cancer bronchique non à petites cellules</b> (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 <math>\geq</math> 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.</p> <p>Faisant l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte par extension d'indication :</p> <p>- En association à l'étoposide et aux sels de platine (carboplatine ou cisplatine), dans le traitement de première intention des patients atteints d'un <b>cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu</b> (CBPC-SE)</p>

DCI = Dénomination Commune Internationale ; ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

## 4. Évaluation de l'action des inhibiteurs de point de contrôle

### 4.1. Taux de réponse

#### 4.1.1. Moyens d'évaluation

Les tumeurs solides évoluent selon différentes étapes, dont la description est identique d'un cancer à l'autre mais variables par leur rapidité et les modalités de progression propres à chaque tumeur. Les étapes de progression d'un cancer sont décrites en stades, définis comme suit par l'Institut National du Cancer (16) :

- Stade 1 : tumeur unique et de petite taille
- Stade 2 : volume local plus important
- Stade 3 : envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants
- Stade 4 : extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases

Également, la classification TNM des cancers solides permet d'évaluer de façon objective l'extension du cancer et est reliée aux stades présentés ci-dessus, selon 3 paramètres :

- La taille de la tumeur
- L'envahissement ganglionnaire
- La présence ou l'absence de métastases

Le diagnostic et l'évaluation d'une tumeur solide se fait selon des critères cliniques (symptômes généraux et signes spécifiques selon l'organe atteint) mais aussi radiologiques. L'imagerie est ainsi particulièrement importante dans l'évaluation de la tumeur et la réponse aux traitements anticancéreux : la décision de poursuivre ou d'arrêter un traitement, que ce soit dans les essais cliniques ou dans la pratique courante, reposant en majeure partie sur l'évolution des tumeurs en imagerie. Il existe donc des critères d'imagerie standardisés pour l'évaluation de l'efficacité des traitements oncologiques. Les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) (17), publiés par une collaboration internationale en 2000 et revus en 2009, sont ainsi un ensemble de critères objectifs reconnus permettant d'évaluer la réponse des patients à un traitement anticancéreux et permettent de classer les patients en réponse complète, réponse partielle, stabilité ou progression de la maladie selon la détermination de plusieurs paramètres. Afin d'être plus adaptés aux problématiques des IPCI, les critères iRECIST (18), une variante

des critères RECIST ont été développés pour prendre en compte la nécessité d'une réévaluation ultérieure d'une suspicion de progression lorsqu'elle est détectée avant d'arrêter le traitement par IPCI.

Par ailleurs, d'autres critères de jugement servent à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement notamment par IPCI et sont utilisés lors des essais cliniques :

- La survie globale (SG ou *overall survival, OS*) : correspond à la durée entre la randomisation et le décès du patient
- La survie sans progression (SSP ou *progression-free survival, PFS*) : correspond à la durée pendant laquelle un patient vit avec la maladie, sans aggravation ou décès, à partir du premier jour de traitement
- Le taux de réponse objective (TRO ou *objective response rate, ORR*) : correspond au pourcentage de patients présentant une réduction de la tumeur (soit réponse complète ou partielle selon les critères RECIST)
- Le taux de croissance de la tumeur (ou *tumor growth rate*) : correspond à l'augmentation du volume de la tumeur par une unité de temps

#### *4.1.2. Particularités de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle*

##### › Particularités cinétiques

- **Réponse persistante après arrêt**

Le but affirmé du développement des IPCI est de transformer le cancer, maladie historiquement mortelle à court terme, en maladie chronique dont les patients peuvent survivre pendant des années, voire curable, sans l'apparition de résistances au traitement comme cela peut être retrouvé avec d'autres traitements anticancéreux (inhibiteurs de tyrosine kinases, chimiothérapie). Ces allégations sont étayées par des données d'absence de progression du cancer, parfois métastatique, pouvant être retrouvées dans les données de survie de ces traitements.

Par exemple, d'après les données de l'essai clinique de phase III PACIFIC, ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du durvalumab chez des patients atteints de cancer bronchique à petites cellules (CBNPC) de stade III non résecable et dont le cancer n'a pas progressé à l'issue d'une chimio-radiothérapie concomitante, la SG à 24 mois était de 66,3%



(intervalle de confiance à 95% [IC95%] : 61,7 – 70,4), la SSP de 17,2 mois (IC95% : 13,1 – 23,9) et la durée médiane de réponse n'était pas atteinte dans le bras durvalumab lors de la seconde analyse de données (limite inférieure de l'IC95% : 27,4 mois), sachant que les patients n'ont été traités que pour une durée d'un an maximum selon le protocole de l'étude (médiane de durée de traitement effective : 40,1 semaines (intervalle : 1 – 54). En comparaison, la médiane de durée de traitement pour le placebo était de 28,0 semaines (intervalle : 1 – 53) pour une SG de 55,6% (IC95% : 48,9 – 61,8%) (Hazard Ratio [HR] = 0,68 (IC95% : 0,47 – 0,997), une SSP de 5,6 mois (IC95% : 4,6 – 7,7) [HR = 0,51 (IC95% : 0,41 – 0,63)] et une durée médiane de réponse de 18,4 mois (IC95% : 6,7 – 24,5) (19).

Également, concernant l'ipilimumab, premier IPCI à avoir été approuvé en France (2011), et utilisé notamment dans le traitement du mélanome avancé, une analyse poolée des données de SG de plusieurs essais menée en 2015 (20) et ayant inclus 4 846 patients a montré par une analyse de Kaplan-Meier, que le taux de SG à 3 ans (égal à 21%, IC95% : 20 – 22) se transformait en plateau pouvant s'étendre jusqu'à 10 ans chez certains patients. Les auteurs mentionnent alors que ces résultats suggèrent que la majorité des patients ayant atteint l'étape des 3 ans de SG présentaient par la suite un faible risque de décès. Il est à noter néanmoins que les thérapies subséquentes à l'ipilimumab, et qui ont pu influencer la survie des patients, n'ont pas été prises en compte dans cette étude.

Une analyse rétrospective observationnelle publiée en 2019 par *Bassanelli et al.* (21) s'est intéressée à l'évolution des patients ayant arrêté un traitement par IPCI pour une raison autre qu'une progression. Menée dans 8 établissements, cette étude a inclus 46 patients (âge médian de 68 ans [intervalle : 41 – 86]) atteints de cancers divers à un stade avancé (CBNPC, carcinome rénal ou mélanome), et traités par IPCI (44 anti-PD-1, 2 anti-PD-L1) pour à 1 à 52 cycles (médiane : 8 cycles). La raison principale d'arrêt du traitement a été la survenue de toxicités (78%). Les résultats présentent une SSP médiane après l'arrêt du traitement de 5,0 mois (IC95% : 2,7 – 7,3) et une SG médiane de 16,1 mois (IC95% : 5,4 – 26,8). Les auteurs évoquent également le cas d'un patient ayant présenté une réponse partielle selon les critères RECIST après l'arrêt du traitement. La possibilité que les patients aient reçu des thérapies subséquentes n'est pas évoquée.

Une méta-analyse (22) s'est intéressée aux réponses prolongées induites par les IPCI indépendamment du type de cancer par rapport à d'autres traitements anticancéreux : les

résultats de 19 essais de cliniques de phase III ayant inclus 11 640 patients dans 42 bras de traitement (dont 26 IPCI pour 7 769 patients) ont été évalués. Les auteurs ont arbitrairement défini la notion de réponse prolongée pour un patient comme une SSP trois fois supérieure à la SSP médiane des autres patients traités avec les mêmes médicaments dans le même essai. De la même façon pour la SG, une réponse prolongée pour un patient donné a été définie comme une SG deux fois supérieure à la SG médiane des autres patients ayant reçu le même traitement dans le même essai. Les résultats de cette étude ont montré que 25% des patients traités par IPCI ont présenté une réponse prolongée selon la SSP contre 11% pour les patients traités par les autres classes de médicaments dans les essais cliniques évalués, soit un ratio de 2,3. La proportion de patients ayant présenté une SG supérieure à deux fois la SG médiane était également plus élevée chez les patients traités par IPCI par rapport à ceux traités par les autres médicaments (30% contre 23%, ratio de 1,3). Ainsi, les auteurs concluent que bien que ce phénomène ne leur soit pas exclusif, ces résultats montrent que la proportion de réponses prolongées a été plus fréquente pour les patients traités par IPCI.

- **Réponse décalée, pseudoprogression et échappement cancéreux (hyperprogression)**

### ***Réponse décalée***

Le phénomène de réponse décalée est notamment évoqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de nivolumab (*OPDIVO*), dans le cadre du traitement du mélanome avancé : « *Les données disponibles indiquent que la survenue de l'effet de nivolumab est retardée de telle manière que le bénéfice de nivolumab sur la chimiothérapie peut prendre 2-3 mois* » (12). Ce type de réponse fait également partie de l'un des 4 modèles de réponses proposés dans les critères iRECIST d'évaluation de la progression de la maladie : une « maladie stable » en premier lieu puis suivie d'un déclin lent et régulier du volume total de la tumeur au cours du temps (23).

### ***Pseudoprogression***

D'une façon semblable, il a été décrit que certains patients traités par IPCI répondaient secondairement au traitement, parfois de manière prolongée, après visualisation d'une image de progression par évaluation radiologique. Ce phénomène est nommé pseudoprogression et correspondrait en début de traitement (avant une action effective) à une infiltration lymphocytaire au niveau tumoral, entraînant une augmentation « artificielle » de la taille de la

tumeur, qui sera visualisée lors de l'évaluation radiologique comme une progression. D'après les données de la revue de la littérature de *Bocorman et al.* (24), des pseudoprogessions ont été signalées dans différents essais cliniques d'IPCI, avec une fréquence ne dépassant pas 10% des patients. Néanmoins, les pseudoprogessions posent plusieurs problèmes : elles peuvent entraîner l'arrêt prématuré du traitement avec perte de chance pour le patient (une progression de la maladie étant le reflet d'une inefficacité du traitement, bien que potentiellement efficace par la suite) et elles sont de diagnostic souvent rétrospectif, car les seuls moyens d'évaluation sont la mise en œuvre d'une biopsie de la masse tumorale afin de mettre en évidence un infiltrat inflammatoire immunitaire, ou l'avis du clinicien devant l'absence de détérioration clinique du patient.

### ***Hyperprogression***

Ce phénomène d'échappement cancéreux correspond à une progression de la maladie très rapide après l'initiation des IPCI, comme si le traitement avait l'effet inverse de celui escompté. Les patients dans cette situation ne bénéficient aucunement du traitement par IPCI. Ce phénomène a été décrit pour la première fois dans l'étude de *Champiat et al.* (25), ayant évalué 131 patients traités par IPCI en monothérapie pour diverses indications après inclusion dans plusieurs essais cliniques de phase I (mélanomes, cancers urothéliaux, colorectaux, ovariens, du tractus biliaire et lymphomes). Les hyperprogressions ont été définies comme une augmentation d'au moins deux fois le taux de croissance de la tumeur (tumor growth rate, TGR) entre l'évaluation avant traitement et celle pendant le traitement (entre 6 et 8 semaines). Au final, 9% des patients (12 au total) ont présenté une hyperprogression selon ces critères. L'âge était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une hyperprogression. Les mécanismes évoqués par les auteurs pour expliquer ces phénomènes sont notamment une activation de la signalisation oncogène par le blocage de la voie de signalisation PD-1/PD-L1 ou une compensation de la voie bloquée par augmentation de la régulation effectuée par d'autres points de contrôle immunitaires ou d'autres sous-ensembles immunitaires à rôle protumoral. Une autre étude rétrospective de *Ferrara et al.* (26) menée chez 406 patients atteints de CBNPC et traités par différents IPCI dans 8 centres différents sur une période de 5 ans, dont les résultats ont été comparés à une cohorte de 59 patients équivalents traités par un agent de chimiothérapie classique, a évalué à 13,8% (56 patients) le taux d'hyperprogressions avec les IPCI contre 5,1% avec un agent de chimiothérapie. Dans cette étude, les hyperprogressions ont été définies comme une progression à la première évaluation radiologique selon les critères RECIST, en plus d'une augmentation d'au moins 2 fois le TGR. Ce dernier a été évalué avant

et pendant le traitement de telle sorte qu'une augmentation de plus de 50% par mois définissait une maladie hyperprogressive, dans le but de différencier une progression due à l'évolutivité naturelle de la maladie d'une hyperprogression due au traitement. Il est à noter qu'il est possible que pour ces deux études que le taux d'hyperprogression ait été sous-estimé, car les patients ayant progressé ou étant décédés avant la première évaluation radiologique n'ont pas été évalués (*Champiat et al.*, 25) ou n'ont pas été inclus dans l'étude (*Ferrara et al.*, 26).

‣ Non-standardisation du taux de réponse intra- et inter-cancers

- **Différence de réponse selon le type de cancer**

Les IPCI ont un spectre d'activité large sur plusieurs types de cancers, comme montré par les nombreux essais cliniques menés et indications déjà approuvées. Néanmoins, une hétérogénéité de réponse selon le type de cancer a été mise en évidence, certains cancers semblant mieux répondre au traitement par IPCI que d'autres. Ainsi, le mélanome, les carcinomes épidermoïdes de la peau, les carcinomes à cellules de Merkel, les cancers MSI (à microsatellite instable) et les lymphomes de Hodgkin sont parmi les meilleurs répondeurs aux anti-PD-1 et anti-PD-L1. Par exemple, le TRO des lymphomes de Hodgkin se situe généralement entre 66 et 69%. Pour d'autres types de tumeurs (cancers tête et cou, ovariens notamment), le TRO se situe généralement entre 10 et 20% (27).

- **Phénomènes d'échappement cancéreux chez un même patient : réponse dissociée**

Cette variabilité de réponse tumorale inter-cancers peut également être retrouvée au sein d'un même individu. Des réponses dissociées correspondent, chez un même patient, au développement de certaines de ses lésions tumorales et à la régression d'autres. Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature scientifique, comme par exemple la publication d'une étude rétrospective menée chez 75 patients atteints de carcinome hépatocellulaire et traités par IPCI (28). Sur le nombre total de patients, 39 présentaient des tumeurs hépatiques et extra-hépatiques à l'inclusion. Seize de ces patients (41,0%) ont présenté des réponses dissociées : 12 présentaient un contrôle de la maladie dans les tumeurs extra-hépatiques et une progression de la tumeur hépatique. A l'inverse, 4 patients présentaient un contrôle de la maladie hépatique et une progression des tumeurs extra-hépatiques. Également, sur 16 patients présentant une tumeur hépatique et des métastases pulmonaires évaluables, 8 ont eu obtenu un contrôle de la maladie pour les métastases pulmonaires mais une progression hépatique, aucun patient n'ayant présenté de réponse inverse. Une autre étude menée chez des patients traités

par IPCI et atteints par différents types de cancers dans le cadre d'essais cliniques a observé un taux de réponse dissociée de 8% parmi les 100 patients étudiés (29). Ce type de réponse est également retrouvé avec des traitements par chimiothérapie et thérapies ciblées et pourrait être en lien avec les différences des microenvironnements tumoraux selon les organes.

#### **4.2. Effets indésirables immuno-médiés**

Les IPCI ont un spectre de toxicité particulier car ils peuvent entraîner des EI dits immuno-médiés pendant et après l'arrêt du traitement. Tous les organes peuvent être affectés par ce type d'EI, notamment le tractus gastro-intestinal (par exemple, colites), le système endocrinien (troubles thyroïdiens) les poumons (pneumopathies) le système nerveux (syndromes de Guillain-Barré), le foie (hépatites), ainsi que la peau, les reins, les cellules hématopoïétiques, le système musculo-articulaire, le cœur ou les yeux (30). Certains de ces EI sont irréversibles et nécessiteront un traitement correcteur au long cours (par exemple : diabète de type 1 et insuline, hypothyroïdie et hormonothérapie substitutive) et d'autres peuvent entraîner le décès (fréquence évaluée des EI fatals : entre 0,3 et 1,3% des patients d'après la revue de *Wang et al.* (31)). Des EI immuno-médiés de tous grades peuvent survenir chez jusqu'à 90% des patients traités par anti-CTLA-4 et 70% des patients traités par anti-PD-1/PD-L1. En revanche, des différences sont observées entre les différents types d'IPCI : par exemple, l'ipilimumab entraîne plus d'EI cutanés ou gastro-intestinaux que les anti-PD-1 et anti-PD-L1 (32). Également, si certaines données montrent que la survenue d'EI immuno-médiés semble être dépendante de la dose d'anti-CTLA-4 reçue, cette relation n'a pas été retrouvée pour les anti-PD-1/PD-L1 (33). La chronologie de survenue de certains types d'EI immuno-médiés a été étudiée avec l'ipilimumab (34) : les effets cutanés semblent pouvoir être attendus selon une fenêtre allant de 3 à 9 semaines après le début du traitement, les effets gastro-intestinaux entre 4 semaines et demi et 10 semaines, hépatiques entre 7 semaines et 14 semaines, alors que la fenêtre de survenue des effets endocriniens commencerait à la 7<sup>ème</sup> semaine de traitement et se poursuivrait selon une phase de plateau pour la suite du traitement.

De façon globale, la physiopathologie précise des EI immuno-médiés est à ce jour encore inconnue, même si plusieurs mécanismes ont été évoqués en lien avec une dérégulation du système immunitaire (présence d'anticorps préexistants chez les patients, notamment antithyroïdiens, modulés par la réponse immunitaire humorale induite par le traitement ; rôle particulier des lymphocytes T ou des cytokines (35)).

### **4.3. Intérêt de facteurs prédictifs de réponse**

Dans la lutte anti-cancéreuse, les résistances aux traitements par chimiothérapie et thérapies ciblées de type inhibiteurs de la tyrosine kinase sont des phénomènes connus. Les IPCI ont apporté de nouveaux schémas de réponses, représentés par des pseudo-progressions en début de traitement, des réponses prolongées avec absence d'échappement thérapeutique même après arrêt du traitement (la durée de traitement étant parfois définie à 1 an par exemple) et à l'inverse, des phénomènes d'hyperprogression chez certains patients. Du point de vue de la sécurité d'emploi, l'utilisation de ces traitements peut également être très risquée et aboutir à une issue fatale chez certains patients. Il existe donc entre tous les patients des différences de réponses tumorales et de survenue d'EI dont les mécanismes sont peu élucidés à ce jour. Idéalement, la mise en évidence de facteurs prédictifs permettrait d'évaluer et de minimiser les risques liés au traitement, dans le but de maximiser les chances de donner un traitement efficace à un patient donné, et d'éviter de donner un traitement à risque sans bénéfice attendus pour d'autres patients.

## **PARTIE II : ASPECTS MACROSCOPIQUES ET CELLULAIRES PREDICTIFS DE REPONSE**

### **1. Facteurs généraux**

#### **1.1. Sexe, âge, poids**

##### *1.1.1. Sexe*

Le genre affecte les réponses immunitaires innées et adaptatives, qui sont plus fortes chez les femmes. Cette différence immunitaire entre hommes et femmes explique notamment les observations selon lesquelles les femmes présentent un risque accru de développer des maladies auto-immunes ; à l'inverse, les hommes qui présentent un risque de développement de cancer plus élevé et les différences entre les deux sexes concernant les réponses vaccinales (36).

Les IPCI jouant sur la réponse immunitaire des patients, plusieurs études ont donc évalué les réponses au traitement selon le sexe. Dans leur méta-analyse présentée ci-après, *Conforti et al.* (37) émettent l'hypothèse que les hommes pourraient tirer un bénéfice plus important que les femmes lors d'un traitement par IPCI selon plusieurs arguments. Les femmes, de par une réponse immunitaire plus performante que celle des hommes, pourraient présenter un risque basal de mortalité par cancer plus faible ; en lien avec le fait que les mécanismes de surveillance et de lutte immunitaire sont plus forts chez les femmes, rendant l'échappement cancéreux plus compliqué pour la tumeur et la probabilité d'apparition de métastases plus faible. Tout ceci aboutirait au fait que les tumeurs chez les femmes seraient moins immunogènes et nécessiteraient pour se développer des mécanismes d'échappement tumoraux plus forts que des tumeurs similaires chez les hommes. Les tumeurs touchant les femmes seraient ainsi plus résistantes aux immunothérapies et les femmes tireraient moins de bénéfices du traitement que les hommes. Les auteurs ajoutent également que la charge tumorale mutationnelle (potentiel facteur prédictif, discuté en partie III) serait plus élevée chez les hommes, également en lien avec des comportements différents selon les sexes par exemple concernant le tabac et l'exposition aux ultra-violets, qui entraînent des altérations génétiques. Enfin, les auteurs notent que la sensibilité accrue des femmes aux troubles auto-immuns pourrait également les rendre

plus susceptibles de développer des événements indésirables liés au traitement, entraînant potentiellement un taux plus élevé d'arrêt du traitement. Ces hypothèses ont ainsi été étudiées dans une méta-analyse relative à 20 publications d'essais cliniques randomisés tous cancers, où les 11 351 patients ont été traités par anti-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab) et/ou anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab). Cette étude a montré une SG significativement plus favorable chez les hommes que chez les femmes, de façon globale (*pooled HR* = 0,85 ; IC95% : 0,77 – 0,94) (37). Les résultats relatifs à la sécurité d'emploi ne sont pas présentés.

En réponse et en complément à cette analyse, une autre méta-analyse (38) a été effectuée par *Wallis et al.*, en utilisant les mêmes critères de recherche, sur une période d'inclusion en essais cliniques d'environ un an de plus, et en incluant l'atézolizumab, le durvalumab et l'avélumab dans les molécules étudiées. Au total, 23 études concernant 13 721 patients ont été analysées (16 communes aux deux méta-analyses, 4 ayant été exclues par ces auteurs en raison des comparateurs utilisés : autre immunothérapie ou vaccin ; ou du type de publication : abstract de conférence). Aucune différence de SG relative au sexe des patients n'a été retrouvée ( $p = 0,60$ ). Les auteurs expliquent ce résultat discordant par l'inclusion dans leur analyse de nouveaux essais cliniques non présents dans la méta-analyse précédente, dont les résultats étaient fortement en faveur des femmes, ce qui a pu entraîner une non-significativité de façon générale dans cette nouvelle analyse.

Une autre méta-analyse (39) de méthode semblable aux précédentes, menée sur 12 635 patients parmi 21 études et traités par anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 a évalué les différences de SG entre sexes indépendamment pour chaque type d'IPCI. Les auteurs n'ont pas effectué de rapport de risques entre sexes mais ont évalué que le bénéfice de SG était plus favorable chez les hommes (HR de décès plus faible) et une amélioration significative de la SSP n'a été retrouvée que chez les hommes. Les auteurs ont également noté que les hommes et pas les femmes présentaient un bénéfice significatif en termes de SG lorsqu'ils ont été traités par anti-CTLA-4 (sauf dans le cadre d'un mélanome).

Un biais commun peut être retrouvé dans toutes ces méta-analyses et est relatif à la méthode de réalisation des essais cliniques et particulièrement au fait que généralement un faible pourcentage de femmes sont incluses et traitées dans le cadre de tels essais. *Conforti et al.* (37) mentionnent alors que le nombre de patientes devant être incluses les essais d'IPCI doit être



suffisamment important, pour ne pas extrapoler à tort aux femmes des résultats acquis en majorité chez des hommes ; voire d'évaluer des approches de traitement par immunothérapies différentes entre hommes et femmes.

Une étude rétrospective menée chez 245 patients atteints de mélanome métastatique et 213 CBNPC et traités par anti-PD-1 (nivolumab ou atézolizumab) s'est intéressée à la différence de survenue d'EI immuno-médiés en fonction du sexe (40). A noter qu'environ 7% des patients avaient été inclus dans un essai clinique, les autres étaient traités en vie réelle. Dans les deux cohortes (mélanome et CBNPC), les femmes ont développé plus d'EI immuno-médiés que les hommes (cohorte mélanome divisée en femmes pré-ménopausées ou ménopausées : 67% et 60% d'EI immuno-médiés respectivement contre 46% chez les hommes,  $p < 0,04$  ; cohorte CBNPC divisée en femmes / hommes : OR = 2,04, IC 95% : 1,19 – 3,51). A noter que les résultats des analyses multivariées ajustées sur plusieurs variables ont montré que le sexe était la seule variable associée à un risque accru d'EI immuno-médiés chez les patients atteints de CBNPC (OR = 1,38 ; IC 95% : 1,20 – 1,65) et de mélanome (OR = 1,12 ; IC 95% : 1,08 – 1,20).

### *1.1.2. Age*

Le phénomène physiologique connu d'immunosénescence entraîne une diminution de l'efficacité du système immunitaire avec l'âge. Il serait donc logique de penser que les patients âgés retrouvent moins de bénéfice que les patients jeunes avec les IPCI, ce qui peut les désavantager, le cancer étant le plus souvent une maladie touchant les patients d'âge avancé.

Les données d'essais cliniques, ici *via* une méta-analyse de 17 études portant sur le nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab utilisés dans divers types tumoraux (41) et une analyse poolée de 3 essais cliniques ayant évalué le pembrolizumab dans le CBNPC (42) ne retrouvent pas de différence statistiquement significative d'efficacité entre les patients âgés (définis respectivement dans chaque étude comme  $\geq 65$  ans  $\geq 75$  ans) et les plus jeunes. Néanmoins, un biais à prendre en compte dans ce type d'analyse est le fait que les patients âgés inclus dans les essais cliniques se doivent d'avoir un état général souvent bon, pouvant se rapprocher de celui des populations plus jeunes et peu représentatif de la population réelle traitée par la suite. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées aux données de vraie vie afin de comparer l'efficacité des IPCI chez les patients jeunes et âgés.

Une première étude italienne (43) a utilisé les données de 371 patients inclus dans une ATU nivolumab pour le CBNPC. Il est néanmoins à noter que bien que ces données puissent se rapprocher de la vie réelle, des critères d'inclusion et d'exclusion plus ou moins proches de ceux des essais cliniques sont présent lors de la mise en place d'un programme d'ATU. Les résultats d'efficacité *via* la réponse tumorale étaient similaires chez les patients d'âge inférieur à 65 ans (n=126), entre 65 et 75 ans (n=175),  $\geq 75$  ans (n=70) et la population générale (n = 371). Néanmoins, la SG médiane a été réduite chez les patients âgés de plus de 75 ans (5,8 mois) par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (8,6 mois), entre 65 et 75 ans (8,0 mois) et dans l'ensemble de la population (7,9 mois). Le profil de sécurité était comparable entre les patients âgés et la population globale.

Une étude portant sur la base de données nationale danoise (44) a évalué l'efficacité des traitements par anti-CTLA-4 et anti-PD-1 chez des patients atteints de mélanome métastatique. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée concernant le TRO entre les patients traités par ipilimumab ou pembrolizumab selon leur âge (plus ou moins de 70 ans). Également, aucune différence statistiquement significative de SSP ou de SG n'a été démontré pour l'ipilimumab entre les groupes <70 ans et 70-80 ans et <70 ans et >80 ans. La différence était en revanche significative pour le pembrolizumab pour la SSP entre les patients âgés de moins de 70 ans et les patients entre 70 et 80 ans (différence de 4,6 mois, en faveur du groupe 70-80 ans), et pour la SG qui était significativement meilleure pour les patients entre 70 et 80 ans par rapport aux patients plus jeunes (36,5 mois contre 18,8 pour les < 70 ans). Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude de *Kugel et al.* (45) menée chez 538 patients atteints de mélanome métastatique et traité par pembrolizumab. Les auteurs ont montré que le risque de progression de la maladie sous pembrolizumab était diminué de 13% pour chaque avancement en décennie d'âge au début du traitement, le mécanisme évoqué étant celui d'une inflammation chronique accrue chez les personnes âgées, ce qui suggérerait une augmentation de l'activité du système immunitaire chez ces patients.

En somme, les personnes âgées bénéficient des traitements par IPCI. Les données discordantes concernant les différences d'efficacité selon l'âge des patients montrent que le bénéfice semble plutôt être variable selon la molécule utilisée et le type de cancer étudié, et ne peut être défini de façon générale par le phénomène d'immunosénescence.

### 1.1.3. Poids

L'obésité entraîne une inflammation chronique et une altération de la réponse immunitaire (46), qui rendent les patients obèses plus à risque de présenter des maladies chroniques et de développer certains cancers. Ces éléments laisseraient donc à penser que les patients souffrant d'obésité tireraient moins de bénéfice d'un traitement par IPCI. Néanmoins, plusieurs études ont attesté d'un phénomène nommé *obesity paradox*, sous-tendu par plusieurs mécanismes moléculaires et déjà démontré comme ayant une implication dans d'autres pathologies non cancéreuses, et qui pourrait donc également s'appliquer en oncologie et dans ce cas, qui conclurait à une meilleure réponse aux IPCI chez les patients obèses.

Par exemple, l'étude non-clinique et clinique de *Wang et al.* (47) a montré que, malgré le fait que l'obésité entraîne un vieillissement des lymphocytes T et une croissance tumorale plus importante, le taux d'expression de PD-1 était plus élevé chez les sujets obèses, et que des derniers répondaient mieux au traitement par IPCI que des sujets non-obèses. Ces résultats sont corroborés dans une méta-analyse d'essais cliniques (48) et une étude en vie réelle (49) qui montrent également une efficacité améliorée chez les patients obèses traité par IPCI versus des patients d'indice de masse corporelle (IMC) < 25 kg/m<sup>2</sup>.

Une autre étude de *Cortellini et al.* (50) s'est intéressé à la différence d'incidence des EI immuno-médiés entre les patients obèses et non-obèses à partir des données de 1070 patients atteints de divers cancers et traités par IPCI dans 19 centres italiens entre 2013 et 2019. La proportion de patients ayant présenté au moins un EI immuno-médié est de 13,6% pour les patients en sous-poids (IMC ≤ 18,5 kg/m<sup>2</sup>), 13,3% pour la corpulence normale (IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup>), 61,5% pour les patients en surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>) et 71,5% pour les patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Dans cette étude, l'IMC était significativement relié ( $p < 0,0001$ ) à la survenue d'EI immuno-médiés de tout grade, de grade 3 ou 4, et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Dans l'analyse multivariée effectuée, le surpoids et l'obésité ont été confirmés comme étant des facteurs indépendants de risque de présenter des EI immuno-médiés. Néanmoins, les auteurs mentionnent que l'ensemble de ces résultats pourrait être corrélé en la définition d'un « phénotype immunogène » chez les patients obèses (plus l'IMC est élevé, plus la survenue d'EI est probable, mais plus l'efficacité du traitement est meilleure).

## 1.2. Microbiome intestinal

Il a été démontré que la composition du microbiome intestinal d'un hôte influe sur son immunité (51). En application dans le traitement du cancer, plusieurs études ont démontré que l'utilisation d'antibiotiques chez les patients et la composition en bactéries du tractus intestinal pouvaient avoir un impact sur l'efficacité des traitements par IPCI.

L'étude de *Routy et al.* (52) s'est intéressée aux différences d'efficacité des IPCI chez des patients traités par antibiotiques : selon les modèles de régression univariée et multivariée établis, un traitement par antibiotiques a représenté un facteur prédictif de résistance au traitement (la SSP et la SG ont été significativement réduites chez ces patients, comparativement à des patients non traités par antibiotiques). Également dans cette étude, aucun effet délétère n'a été retrouvé avec les inhibiteurs de pompe à proton, bien que ces derniers puissent également altérer la composition du tractus gastro-intestinal – des données similaires existent dans la littérature concernant l'absence d'effet des inhibiteurs de pompe à protons sur l'efficacité du traitement (53,54), bien qu'une étude menée en *post-hoc* sur des données d'essais clinique concernant l'atézolizumab retrouve une relation délétère (55). *Routy et al.* (52) ont ensuite mis en évidence, à partir des échantillons de patients et de modèles murins, les bactéries commensales significativement associées à une meilleure survie : *Akkermansia muciniphila* et *Enterococcus hirae*. Lorsque ces deux bactéries ont été réimplantées par transplantation fécale chez des souris en étant dépourvues, une efficacité du traitement par IPCI a été restaurée. Les mécanismes évoqués sont les suivants : sans bactéries, les signaux de stress liés au cancer impliquent une dysfonction de la barrière gastro-intestinale et une endotoxémie systémique (associée à une inflammation chronique). A l'inverse, le regroupement de ces bactéries commensales restaure l'intégrité de la barrière intestinale et réduit l'inflammation systémique, ce qui empêche l'épanchement des bactéries en dehors du tractus et l'immunosuppression systémique qui en découlerait. En parallèle, les cellules T libérées par le blocage de la voie PD-1 *via* l'action du traitement réduisent la tolérance immunitaire au sein de l'intestin, entraînant notamment une réponse immunitaire mémoire locale et systémique médiée par les lymphocytes Th1 contre les bactéries (notamment *A. muciniphila*), mais ce qui aboutirait à améliorer par ailleurs l'immunosurveillance du cancer.

D'autres études, majoritairement dans le cadre du traitement du mélanome, se sont intéressées aux autres souches de bactéries qui pourraient apparaître favorables envers la réponse au traitement : ainsi, les souches commensales de *Bifidobacterium* favoriseraient fortement l'efficacité d'un traitement par anti-PD-L1, d'après une étude menée sur des modèles murins (56). Une forte diversité du tractus intestinal et une forte proportion de Ruminococcacées (notamment *Faecalibacterium*) serait également bénéfiques pour l'efficacité du traitement, à l'inverse d'un tractus peu diversifié et abondant en Bacteroidales (57). La présence de bactéries de l'embranchement des Firmicutes a aussi été démontré comme bénéfique dans une petite étude de 26 patients traités par ipilimumab pour mélanome métastatique (58), la composition du tractus gastro-intestinal n'ayant pas été altérée par le traitement. Néanmoins, la plupart des bactéries associés au développement de colites étaient également reliés aux Firmicutes, alors qu'aucun patient présentant des souches de Bacteroidetes n'a développé de colites, mais ces derniers présentaient une faible réponse au cancer. Cet aspect protecteur de Bacteroidetes vis-à-vis des colites a par ailleurs été également retrouvé dans une autre étude (59).

Enfin, une étude publiée en 2019 par *Pinato et al.* (60), menée chez 196 patients traités par anti-PD-1 et anti-PD-L1 s'est intéressée de façon plus précise aux modalités des traitements antibiotiques et leur impact potentiel sur l'efficacité du traitement. Les auteurs ont ainsi démontré qu'un traitement antérieur par antibiotiques (dans les 30 jours avant traitement par IPCI) était associé une moins bonne réponse au traitement anti-cancéreux, en raison d'une perturbation du microbiote intestinal altérant la réponse immunitaire. Cette relation délétère n'a pas été démontré lorsqu'il s'agissait d'un traitement antibiotique administré de façon concomitante au traitement anti-cancéreux.

En conclusion et à la différence des facteurs précédents (âge et sexe), qui sont invariables, il semblerait qu'agir sur la composition bactérienne du tractus gastro-intestinal des patients (par la consommation d'antibiotiques et la transplantation fécale – le rôle des inhibiteurs de la pompe à protons n'étant pas clairement défini à ce jour) pourrait être un moyen simple et dont une certaine efficacité a été démontrée, pour d'agir sur la réponse aux traitements par IPCI.

## 2. Biomarqueurs circulants

### 2.1. Cellules circulantes

De façon générale, il a été démontré qu'un des aspects pronostiques de l'évolution d'un cancer était relié aux taux circulants de neutrophiles, lymphocytes et plaquettes du patient, qui sont des marqueurs de l'inflammation systémique infraclinique. Plusieurs rapports ont été définis afin de procéder à leur évaluation : le rapport neutrophiles / lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes / lymphocytes (PLR) et le rapport monocytes / lymphocytes (MLR). Il a ainsi été démontré que plus ces ratios sont élevés, plus la réponse au cancer, quel que soit le traitement, est mauvaise (61–63). Les différents auteurs expliquent que le nombre de neutrophiles reflète le microenvironnement inflammatoire qui joue sur la réponse immunitaire adaptative mais aussi sur l'activité pro-tumorale (notamment par la survie et prolifération des cellules cancéreuses, l'angiogénèse, l'inhibition de l'apoptose et la promotion des métastases). A l'inverse, les lymphocytes sont de pronostic favorable car ils jouent un rôle anti-cancéreux et leur présence reflète la réponse anti-tumorale mise en œuvre par le système immunitaire. Par conséquent, la proportion relative de neutrophiles par rapport aux lymphocytes (calculé par le NLR) permet de fournir des informations sur l'équilibre entre activité protumorale et antitumorale. Par ailleurs, les plaquettes jouent également un rôle dans l'inflammation par la production de médiateurs inflammatoires qui favorisent le recrutement des leucocytes. Plusieurs études ont donc cherché à savoir si ces facteurs pronostics pouvaient également s'appliquer lors d'un traitement par IPCI.

Dans une étude de 142 patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 et atteints de cancers rénaux (64), le NLR à l'initiation du traitement a été un marqueur prédictif de la SSP et de la SG, mais encore plus lorsqu'évalué à 6 ± 2 semaines de traitement. Également, l'évolution du rapport entre ces deux instants a été prédictif : une diminution de 25% ou plus a été associée de façon significative à une meilleure SSP et SG, alors une augmentation de 25% ou plus a été associée aux observations inverses. Des résultats similaires ont été démontrés dans une étude de 88 patients atteints CBNPC (65), où les patients avec un  $NLR \leq 4$  à l'initiation ont présenté un meilleur TRO, tout comme ceux ayant présenté une diminution du NLR ou du compte absolu de neutrophiles au cours du traitement. En revanche, aucune association n'a été retrouvée dans cette étude concernant le compte absolu de neutrophiles et le PLR à l'initiation et l'efficacité

du traitement. L'absence d'effet prédictif du PLR a également été retrouvé dans une méta-analyse (66), tandis que le rôle prédictif sur la survie du NLR a été retrouvé. Dans une autre étude menée sur 58 patients atteints de cancer rénal et traités par nivolumab (67), la SG et SSP étaient réduites chez les patients présentant un NLR élevé ( $\geq 3$ ), un MLR élevé ( $\geq 0,3$ ) ou un PLR élevé ( $\geq 160$ ). Les autres facteurs étudiés (comptes absolus d'éosinophiles et de monocytes) n'ont pas affecté la survie de manière significative.

Une autre étude menée par Möller *et al.* chez 35 patients atteints de CBNPC et traités par pembrolizumab ou nivolumab (68) a évalué le taux de cellules circulantes et propose l'établissement de scores de risques. Les résultats de cette étude ont d'abord montré que les patients présentant à l'initiation un NLR  $\geq 5,2$ ; plus de 11% de monocytes exprimant faiblement HLA-DR et moins de 0,4% de cellules dendritiques par rapport aux leucocytes totaux présentaient de façon significative une SSP plus faible. L'évolution de ces taux au cours du traitement (diminution du NLR et/ou de l'expression HLA-DR et augmentation des cellules dendritiques totales) a été corrélée à une évolution favorable du taux de survie. Par ailleurs, les taux de cellules dendritiques ont été positivement corrélés au nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les auteurs ont ainsi proposé 3 scores prédictifs qui permettraient d'évaluer le pronostic du patient, comme présenté dans la **Figure 4**.

Facteur pronostic		Points
<b>Score A: Score basal, évaluation du risque non-réponse</b>		
Statut tabagique	Non-fumeur	1
	Fumeur ou ancien fumeur	0
Rapport neutrophiles / lymphocytes (NLR)	$\geq 5,2$	1
	$< 5,2$	0
Monocytes HLA-DR <sup>low</sup>	$\geq 11\%$	1
	$< 11\%$	0
Fréquence des cellules dendritiques	$\leq 0,4\%$	1
	$> 0,4$	0
<b>Score B: Score de réponse avant initiation du traitement</b>		
Statut tabagique	Non-fumeur	1
	Fumeur ou ancien fumeur	0
Rapport neutrophiles / lymphocytes (NLR)	$< 5,2$	1
	$\geq 5,2$	0
Monocytes HLA-DR <sup>low</sup>	$< 11\%$	1
	$\geq 11\%$	0
Fréquence des cellules dendritiques	$> 0,4\%$	1
	$\leq 0,4\%$	0

Facteur pronostic		Points
Numération plaquettaire	< 400,000/ $\mu$ l sang	1
	$\geq$ 400,000/ $\mu$ l sang	0
Age	< 75 ans	1
	$\geq$ 75 ans	0
<b>Score C:</b> Évolution au 3ème cycle de traitement (valeurs avant traitement comme référence)		
- NLR - Monocytes HLA-DR <sup>low</sup> - Fréquence des CD	Amélioration* $\geq$ 10% par rapport aux valeurs initiales	2 points chacun
- NLR - Monocytes HLA-DR <sup>low</sup> - Fréquence des CD	Modification < 10%	1 point chacun
- NLR - Monocytes HLA-DR <sup>low</sup> - Fréquence des CD	Détérioration* $\geq$ 10% par rapport aux valeurs initiales	0 points

\*Une amélioration du NLR est une diminution du rapport ; une amélioration des monocytes HLA-DR<sup>low</sup> est une diminution de leur fréquence et une amélioration de la fréquence des CD est une augmentation de leur taux. La détérioration chacun des paramètres correspond à une évolution opposée.

**Figure 4 :** Score pronostic de l'efficacité anti-PD-1 basé sur le statut tabagique et les marqueurs circulants, à l'initiation et au cours du traitement, d'après *Möller et al.* (68)

Dans l'étude, 89% des patients présentant un score de risque basal (score A) d'au moins 1 point n'ont pas répondu au traitement. A l'inverse, 95% des patients présentant un score B (score de réponse au début du traitement) égal à 6 points ont répondu au traitement. Enfin, 91% des patients ayant obtenu 4 points au score C (évolution des paramètres au cours du traitement) ont répondu au traitement. Le score apparaît donc prédictif pour la majorité des patients mais il est à noter que sur les 10 patients ayant obtenu un score C  $\geq$  4, un patient a néanmoins présenté une SSP inférieure à 5 mois.

## 2.2. Cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes (mononucléaires comprenant monocytes, macrophages et cellules dendritiques, ou granulocytaires comprenant neutrophiles, éosinophiles, basophiles et mastocytes) sont des cellules favorables de l'immunité, présentant une activité anti-tumorale et un rôle de phagocytose ou de libération de cytokines pro-inflammatoires lors de l'activation de signaux de danger. Néanmoins, des cellules myéloïdes suppressives ont été décrites, de type granulocytaires (cellules phénotypiquement et morphologiquement similaires aux neutrophiles) ou monocytaires (phénotypiquement et morphologiquement similaires aux



monocytes), mais ces dernières ne résultent pas d'une conversion de neutrophiles ou monocytes matures. Elles possèdent un rôle immunitaire défavorable : leur caractéristique principale étant de posséder une activité immunosuppressive. Leur accumulation est notamment associée à une progression tumorale en jouant un rôle dans le remodelage du microenvironnement tumoral et l'angiogenèse tumorale, dans la formation de niches pré-métastatiques et dans la promotion des métastases par infiltration de la tumeur primitive (69). Il a par ailleurs été démontré une forte expression de PD-L1 sur les cellules myéloïdes suppressives granulocytaires lorsqu'elles étaient placées en co-culture avec des lymphocytes T (70).

Dès 2013, un article de *Meyer et al.* (71) s'est intéressé au rôle des cellules myéloïdes suppressives en tant que potentiel biomarqueur d'efficacité du traitement du mélanome par ipilimumab. Pour ce faire, les taux de cellules myéloïdes suppressives ont été étudiés chez 49 patients atteints de la maladie dont 15 traités par ipilimumab, et 15 patients sains témoins. Il a d'abord été démontré que la fréquence de ces cellules était plus élevée chez les patients malades, par rapport aux patients sains. Ensuite, il a été démontré que le taux de ces cellules n'était pas modifié au cours du traitement par ipilimumab, et ne dépendait pas du taux basal de lactate déshydrogénase (LDH, qui peut entraîner le recrutement de ces cellules), mais était différent selon le stade de la maladie (plus de cellules pour les stades métastatiques avancés) et présentait tout de même une forte variabilité inter-patients. Enfin, il a été démontré, toutefois de manière non significative (peut être en raison du faible nombre de patients), qu'un taux faible de cellules myéloïdes suppressives circulantes serait associé à une meilleure réponse clinique au traitement par ipilimumab. Ces résultats ont été démontrés par la suite dans d'autres études reprises dans la revue de *Diaz-Montero et al.* (72) qui envisage également les cellules myéloïdes suppressives comme cible directe d'un traitement associé aux IPCI pour en améliorer l'efficacité.

Outre une action sur l'efficacité du traitement, une étude (présentant un faible effectif) présentée au congrès de *l'American Society of Hematology* en 2019 (73) s'est intéressée au lien entre cellules myéloïdes suppressives et sécurité d'emploi des IPCI, en particulier concernant les événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thromboses viscérales). Quatorze patients ayant développé l'un de ces événements après traitement par l'un des IPCI étudiés ont constitué les cas, et 10 patients + 9 appariés sur l'âge ont constitué les témoins de l'analyse. Le taux de cellules myéloïdes suppressives chez les patients traités par IPCI (ayant présenté ou non un événement) était significativement plus élevé

que chez les témoins appariés ( $p = 0,0198$ ). Parmi les patients traités par IPCI, ceux ayant développé un évènement thromboembolique présentaient de façon significative ( $p = 0,0474$ ) plus de cellules myéloïdes suppressives granulocytaires que les patients sans évènement ; et il est à noter que le taux de ces cellules avant le traitement était également plus élevé chez les patients ayant présenté un évènement indésirable par rapport aux patients témoins, mais de façon non significative.

### 2.3. Lactate déshydrogénase

L'effet du taux des enzymes de type LDH est mentionné dans le RCP d'OPDIVO (nivolumab) et a notamment été étudié dans l'essai clinique de phase III CheckMate 037, multicentrique, randomisé, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du nivolumab chez 631 patients atteints de mélanome métastatique ayant progressé à l'issue d'un traitement par ipilimumab et répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir soit du nivolumab ou une chimiothérapie. D'après les données actualisées à 24 mois (74), l'analyse multivariée effectuée a démontré que le score de performance ECOG = 1 (contre 0), la présence de métastases cérébrales et un taux élevé de LDH (défini comme supérieur à la normale) étaient associés à une SG significativement plus courte chez les patients concernés par ces caractéristiques (HR = 0,64, IC95% : 0,49 – 0,83 ; HR = 0,61, IC95% : 0,45 – 0,83 ; HR = 0,60, IC95% : 0,46 – 0,78 respectivement).

Le taux de LDH fait également partie du *Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score)* ayant pour but d'aider à la sélection précise des patients pouvant présenter un avantage à participer aux essais cliniques d'IPCI de phase I (sélection des patients présentant un risque faible de décès proche). Ce score est inspiré du *Royal Marsden Hospital prognostic score* (basé sur le nombre de sites métastatiques, taux de LDH et d'albumine) ayant été validé pour les patients traités par cytotoxiques et thérapies ciblées, et séparant les patients en deux groupes prédictifs du risque de décès (haut risque ou faible risque). Le GRIm-Score a été développé à partir d'une analyse rétrospective des facteurs de risque chez tous les patients (N = 155, divers tumeurs) inclus consécutivement dans des essais cliniques d'IPCI de phase I au Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces de l'hôpital Gustave Roussy entre mars 2012 et décembre 2015. Le taux d'albumine, de LDH et le NLR représentent au final les variables indépendantes statistiquement significatives prédictives qui ont été conservées pour constituer

les modalités du score validé (75). De façon similaire, le *Lung Immune Prognostic Index* (76) est un score prédictif d'efficacité du traitement par IPCI en général, évalué et validé à partir d'échantillons patients atteints de CBNPC de stade avancé dans 8 centres européens (N = 431 patients évaluables) contre une cohorte de 162 patients traités par chimiothérapie. Deux variables indépendantes ont été retenues pour la constitution de ce score : le NLR et le taux de LDH. Cette étude a en effet démontré que les patients présentant avant traitement un NLR supérieur à 3 et un taux de LDH supérieur à la normale présentaient une corrélation à une SG, une SSP et un taux de contrôle de la maladie moins bons pour les patients traités par IPCI, mais pas pour ceux traités par chimiothérapie. Les auteurs suggèrent ainsi une utilisation globale à visée d'identification des patients peu susceptibles de bénéficier d'un traitement par IPCI.

Une méta-analyse s'étant intéressée aux hyperprogressions cancéreuses à partir d'études rétrospectives de cohorte (77) a également mis en évidence (de façon juste significative) un rôle prédictif de l'élévation du taux de LDH au-dessus de la normale parmi l'étude de 23 facteurs prédictifs potentiels des hyperprogressions (OR = 1,89, IC95% = 1,02 – 3,49,  $p = 0.043$ ). Par ailleurs, quatre autres facteurs significatifs ont été mis en évidence : la présence de plus de 2 sites métastatiques, de métastases hépatiques, un score pronostic du *Royal Marsden Hospital* supérieur à 2 et un statut PD-L1 positif (mais ce dernier inversement associé au risque d'hyperprogression).

Le mécanisme par lequel un taux élevé de LDH est délétère pour la survie de l'hôte en favorisant la progression cancéreuse s'explique par plusieurs points. Les LDH sont des enzymes catalysant la conversion du pyruvate en lactate, en libérant NAD<sup>+</sup>. Or NAD<sup>+</sup> est nécessaire pour la glycolyse, phénomène de métabolisme principal des cellules cancéreuses, et qui aboutit en la production de pyruvate. Ce cercle participe donc à l'évolution des cellules cancéreuses par la fourniture d'énergie suffisante à leur métabolisme. Par ailleurs, des concentrations élevées en acide lactique (forme non ionisée du lactate) sont associées à des taux élevés de métastases précoces et l'acidification d'un milieu favorise la production d'IL-8 et de VEGF (ayant un rôle direct dans l'angiogenèse). Un milieu acide favorise également la résistance immunitaire *via* l'altération des fonctions des facteurs immunitaires destinés à lutter contre les tumeurs (inhibition de la production d'interféron [IFN], notamment  $\gamma$ ). D'autre part, les LDH jouent d'autres rôles dans la prolifération et survie des cellules cancéreuses : protection des dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène et inhibition directe de l'apoptose par

exemple. Le taux de LDH dans le sang est ainsi un indicateur du niveau de dommage cellulaire et reflète l'hypoxie intratumorale et l'activité des cellules cancéreuses (78), ce qui expliquerait son aspect prédictif délétère notamment dans un contexte de traitement par IPCI.

#### **2.4. Rôle de l'inflammation**

La plupart des biomarqueurs précédemment présentés (IMC, NLR, compte absolu des cellules circulantes par exemple) sont des marqueurs de l'inflammation. En toute logique, il a donc été démontré qu'une augmentation des taux de protéine C-réactive (CRP) et d'interleukine-6 (IL-6, cytokine pro-inflammatoire) était associée à une SG plus faible pour le nivolumab en monothérapie à partir des données de 3 essais cliniques (le taux de CRP étant le seul facteur pronostic identifié pour l'association nivolumab + ipilimumab ou ipilimumab seul) (79). Le fait qu'un taux élevé de CRP est prédictif d'un mauvais pronostic a également été démontré de façon statistiquement significative dans une étude multicentrique à partir de données de vraie vie de patients atteints de plusieurs cancers et traités par anti-PD-1 (80). Ces résultats étaient néanmoins attendus, compte-tenu qu'une inflammation locale au niveau de la tumeur ou qu'une inflammation systémique ont déjà été considérées comme pouvant influencer l'évolution cancéreuse selon les mutations tumorales et les symptômes cliniques mis en jeu, et donc influant sur les réponses associées *via* plusieurs éléments du système immunitaire adaptatif, humoral et inné (81). Il est par ailleurs connu que certaines maladies auto-immunes (situation d'inflammation chronique) présentent une augmentation du risque de développement de cancer. La réduction de l'inflammation locale et systémique permettrait donc d'obtenir de meilleurs résultats de traitement par IPCI. Une étude non-clinique a démontré que le traitement de souris par des IPCI de type anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 associé à des inhibiteurs du TNF (produit de l'inflammation) améliorait la sécurité d'emploi des traitements (diminution de l'incidence des colites) et n'était pas péjoratif (voire améliorait) l'efficacité des IPCI (82). Un essai clinique de phase 1b est notamment mené en France afin d'évaluer la sécurité d'emploi et le bénéfice de cette association chez des patients atteints de mélanome métastatique (NCT03293784 (83)).

## 2.5. Anticorps anti-médicaments

Des données d'immunogénicité sont mentionnées dans chaque RCP et sont présentées résumées dans le **Tableau II**. La présence d'anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA), anticorps de différents isotypes développés par le système immunitaire et dirigés à l'encontre d'une molécule thérapeutique exogène, a été détectée chez l'ensemble des groupes de patients étudiés. Le développement d'ADA peut parfois s'accompagner de réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, réactions liées à la perfusion ou réactions immunitaires). Les anticorps neutralisants, sous-population d'ADA, pouvant impacter négativement le bénéfice du traitement par réduction de l'efficacité (fixation sur la partie considérée immunogène et blocage de l'action) ou par augmentation de la clairance du médicament (84,85), ne sont en revanche pas retrouvés pour l'ensemble des traitements.

**Tableau II** : Résumé des données d'immunogénicité, à partir des Résumés des Caractéristiques du Produit de chaque médicament, en monothérapie (8–14)

DCI de l'IPCI	Nombre de patients étudié	Anticorps anti-médicaments, n (%)	Anticorps neutralisants, n (%)
Atézolizumab	NR	NR (13,1 à 36,4)	NR
Avélumab	1627	96 (5,9)	NR
Cémiplimab	398	5 (1,3)	0 (0,0)
Durvalumab	1570	45 (2,9)	8 (0,5)
Ipilimumab	NR	NR (< 2,0)	0 (0,0)
Nivolumab	2022	31 (11,4)	15 (0,7)
Pembrolizumab	2034	36 (1,8)	9 (0,4)

IPCI = Inhibiteur de point de contrôle ; NR = Non renseigné

La présence d'ADA et d'anticorps neutralisants est retrouvée de façon variée pour les différents traitements. Concernant l'impact possible de leur présence, les RCP d'atézolizumab, cémiplimab, durvalumab, ipilimumab et pembrolizumab précisent que la présence d'ADA ou d'anticorps neutralisants (le cas échéant) n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité, le profil pharmacocinétique ou l'efficacité du traitement (ou que les données sont insuffisantes pour en estimer l'action). Le RCP de nivolumab mentionne néanmoins un effet sur la clairance du médicament, avec une augmentation de celle-ci de 20% lorsque des ADA étaient présents, néanmoins sans perte d'efficacité ou altération du profil de sécurité associé. Pour l'avélumab en monothérapie, même si les données évaluent un impact incertain des ADA

sur la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité du médicament, et un impact inconnu pour les anticorps neutralisants ; il est mentionné qu'un risque accru de réactions liées à la perfusion est envisageable chez les patients présentant des ADA (avec une incidence retrouvée d'environ 40% chez les patients ADA positifs, contre 25% chez les patients jamais positifs). En association, aucune modification du profil pharmacocinétique, aucune augmentation de l'incidence des réactions à la perfusion ni d'effets sur l'efficacité en lien avec l'apparition d'anticorps anti-avélumab n'a été mise en évidence.

Dans la littérature scientifique, une étude menée chez 31 patients traités par ipilimumab pour mélanome (84) a démontré d'une part qu'un faible taux sérique d'ipilimumab lors de la 2<sup>ème</sup> perfusion (sur 4) était associé à une SG et SSP faible ( $p = 0,01$  et  $0,02$  respectivement ; HR pour  $1 \mu\text{g/mL}$  d'ipilimumab en moins =  $1,3$  [IC95% :  $1,1 - 1,5$ ] et  $1,2$  [IC95% :  $1,0 - 1,4$ ] respectivement) et d'autre part que la présence d'ADA chez 26% des patients était associée de façon statistiquement significative à une SG diminuée (HR =  $3,0$ , IC95% :  $1,2 - 7,8$ ,  $p = 0,03$  ; non statistiquement significatif pour la SSP). Néanmoins, aucun lien statistique n'a été mis en évidence entre les deux observations, même si les auteurs mentionnent que deux patients présentant des ADA associés à de mauvaises réponses cliniques présentaient un dosage d'ipilimumab très faible. Par ailleurs, 8 patients avec présence d'ADA (50% du groupe) ont arrêté le traitement avant la 4<sup>ème</sup> et dernière perfusion, par rapport à 3 patients ADA-négatifs sur 23 (13%).

La revue publiée par *Enrico et al.* (85) reprend les données de cette étude, et mentionne que cette observation pourra difficilement être transposée aux autres IPCI, car contrairement à l'ipilimumab, les anti-PD-1 et anti-PD-L1 ne présentent pas de façon certaine une association dose-réponse. Les auteurs ajoutent que pour ces traitements, les conséquences cliniques de la présence d'ADA, si elles existent, n'ont pas encore été démontrées. L'atézolizumab est le seul IPCI pour lequel des données larges d'immunogénicité sont disponibles, ayant été étudié spécifiquement. Cependant, les résultats divergent : dans l'étude OAK (phase III, traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC, versus docétaxel), il a été démontré une clairance du médicament plus élevée chez les patients ADA-positifs, sans toxicité accrue, mais possiblement présentant un impact sur la SG car similaire à celle des patients contrôles traités par docétaxel (données d'analyse exploratoire). Néanmoins, l'étude POPLAR (également *versus* docétaxel, même indication) a présenté des résultats inverses : les patients ADA-positifs présentant un TRO

nettement meilleur que le bras contrôle, associé à un bénéfice de SSP. Les auteurs concluent que l'absence d'informations suffisantes (notamment en raison de l'absence d'une méthodologie standardisée) ne permet pas d'établir les conséquences de l'immunogénicité des IPCI, très hétérogène d'un médicament à un autre et entre chaque patient (notamment par rapport à la proportion d'anticorps neutralisants).

### **3. Microenvironnement tumoral**

Certaines cellules de l'immunité innée ou adaptative, nommées « *tumour infiltrating lymphocytes (TILs)* », infiltrent l'environnement tumoral. Cet infiltrat persistant est variable entre les patients selon le type et le nombre de cellules (origine multifactorielle : génétique, microenvironnement tumoral et critères propres à la tumeur) et a précédemment été démontré en tant que critère pronostic de tumeurs solides (86). Il est possible d'étudier les populations de cellules présentes dans l'infiltrat notamment par des techniques d'immunohistochimie ou de cytométrie en flux : il a ainsi été démontré que la présence de lymphocytes T cytotoxiques ou T mémoires était de meilleur pronostic. *El Sissy et al.* (86) ont ainsi développé le principe de l'*Immunoscore*, évaluant l'infiltrat tumoral et pouvant jouer un rôle pronostic. Ce score a été développé d'abord chez des patients atteints de cancers colorectaux, pour lesquels la composition de l'infiltrat en lymphocytes T cytotoxiques et mémoires était en lien avec la SG et la SSP. Ainsi, les auteurs ont démontré que des patients porteurs de tumeurs invasives fortement infiltrées par ces cellules présentaient une évolution favorable, à l'inverse des patients présentant un infiltrat faible, même si les tumeurs étaient peu invasives. Ce score a par la suite été validé dans une étude rétrospective multicentrique et dans ce contexte a été démontré prédictif de la survie des patients atteints de cancer colorectal non traités par radiochimiothérapie néoadjuvante. Les auteurs mentionnent néanmoins qu'il serait envisageable d'utiliser ce score dans le cadre de cancers traités par IPCI, dans un but théranostique.

*Stenzel et al.* (87) ont effectuée l'analyse par immunohistochimie d'échantillons de tissus de 756 patients atteints de carcinome rénal à cellules claires et de 8 échantillons de tissus de patients traités par nivolumab. L'analyse univariée a démontré qu'une infiltration en lymphocytes B, lymphocytes T et cellules exprimant PD-1 étaient significativement associés à

un meilleur taux de survie pour les patients, à l'inverse d'une forte infiltration en granulocytes, macrophages, lymphocytes cytotoxiques et cellules exprimant PD-L1. Par ailleurs, les auteurs ont démontré que les patients ayant répondu au traitement par nivolumab présentaient un taux significativement plus élevé de lymphocytes T infiltrants CD3+, CD8+ et de cellules exprimant PD-1 que les patients non répondeurs ou présentant une réponse dissociée ; aucune différence entre les groupes n'a été observée pour les lymphocytes B.

Une étude descriptive menée sur 10 échantillons de patients disponibles atteints de mélanome et traités par ipilimumab (88) a démontré par cytométrie en flux l'évolution des types de cellules immunitaires présentes dans l'environnement de la tumeur. Au cours du traitement, une augmentation du nombre de lymphocytes T CD3+/CD4+ activés (CD69+), de lymphocytes T CD3+/CD8+ et de lymphocytes T mémoire (mais non naïfs) a été mise en évidence. Par ailleurs, il a été noté une augmentation du nombre de cellules Treg circulantes (associé à une amélioration de la SSP) et le phénomène inverse dans le microenvironnement tumoral (sans effet clinique). Enfin, un faible taux de cellules B CD20+ infiltrées dans la tumeur ont montré une association avec une moins bonne réponse clinique, mais de façon non statistiquement significative.

Par ailleurs, *Tumeh et al.* (89) ont spécifiquement cherché à établir le rôle des lymphocytes T CD8+ associés à la tumeur dans la réponse clinique aux anti-PD-1 à partir d'échantillons tumoraux avant et pendant traitement de 46 patients atteints de mélanome avancé et traités par pembrolizumab. Au final, les échantillons de patients ayant présenté une réponse ont montré des densités de cellules CD8+ plus élevées, notamment sur la marge invasive de la tumeur, comparées aux échantillons de patients ayant progressé. Des prélèvements chronologiques ont également montré une augmentation parallèle de la densité des cellules CD8+ à la marge invasive et au centre de la tumeur dans le groupe de patients répondeurs, mais pas dans le groupe de patients progressifs. Pour deux patients ayant présenté des réponses décalées, une accumulation progressive de cellules CD8+ a été observée, avec une augmentation initiale limitée à la marge invasive de la tumeur, puis suivie d'une mobilisation dans le parenchyme tumoral. Aucun lien entre les cellules CD4 et la réponse au traitement n'a été retrouvé. Les auteurs mentionnent que la forte densité retrouvée de cellules CD8+ au site de la tumeur dans le groupe de patients répondeurs suggère une réponse immunitaire spécifique aux antigènes tumoraux et qu'ainsi, des clones spécifiques définis par leur TCR pourraient être spécifiquement retrouvés sur le site tumoral. Après séquençage génomique des échantillons, les



auteurs ont mis en évidence qu'une population de cellules T de répertoire moins diversifiée et plus clonale par nature avait été significativement corrélée avec la réponse clinique au traitement par pembrolizumab, sans forte corrélation néanmoins avec la densité des lymphocytes infiltrant la tumeur. Par ailleurs, le nombre de clones après le traitement anti-PD-1 a été augmenté d'un facteur 10 chez les patients répondeurs.

L'étude de *Sade-Feldman et al.* (90) d'abord menée à partir de 48 échantillons de biopsies de 32 patients atteints de mélanome (répartis en groupes répondeurs [n = 17] et non répondeurs [n = 31] à un traitement par anti-PD-1), a montré que les signatures des cellules T activées et épuisées étaient enrichies chez les répondeurs et non-répondeurs de façon statistiquement significative ( $p = 2 \times 10^{-4}$  et  $p = 0,002$  respectivement), sans changement lors du traitement. Plus de lymphocytes B, CD8+ et CD4+ mémoires étaient retrouvés chez les patients répondeurs, alors qu'il s'agissait de cellules myéloïdes chez les patients non-répondeurs. La suite des analyses a montré deux états majoritairement retrouvés de lymphocytes CD8+ : CD8\_G (expression forte de gènes mémoire, d'activation et de survie ; faible expression de molécule inhibitrices), et CD8\_B (expression de gènes visant à supprimer les actions effectrices). Les patients répondeurs présentaient un majoritairement un rapport CD8\_G / CD8\_B supérieur à 1 et l'inverse était retrouvé pour les patients non répondeurs, que ce soit pour les échantillons prélevés avant ou après traitement. Également, l'identification des marqueurs présents sur les cellules CD8+ a permis de mettre en évidence des marqueurs associés à la réponse (TCF7 et IL7R) et ceux associés à une non-réponse (par exemple CCL3, CD38, CLTA). Une cohorte indépendante de 33 patients (43 échantillons prélevés) atteints de mélanome et traités par anti-PD-1 a par la suite été mise en place, notamment pour évaluer le rôle pronostic de TCF7 (marqueur associé à une réponse et fréquemment exprimé sur les cellules CD8\_G, présentant notamment une action dans la différenciation, le renouvellement et la survie des cellules T CD8+ mémoires). Il a ainsi été démontré qu'une proportion plus importante de cellules CD8+ TCF7+ était présente chez les patients classés répondeurs, et que plus de cellules CD8+ TCF7- étaient présentes chez les patients non répondeurs, avant ou après traitement. Ceci a été corrélé à une survie plus longue chez les patients répondeurs (test du log rank,  $p = 0,03$ ). Cependant, la fréquence de cellules CD8+ associées à la tumeur n'était pas différente entre les deux groupes.

Une étude récente (91) s'est intéressée à l'augmentation de la réponse au traitement par le recrutement de cellules dendritiques dans la tumeur, notamment les cellules CD103+ dont le recrutement est assuré par une chimiokine (CCL4). Ces cellules CD103+ présentent un fort rôle de recrutement d'autres cellules immunitaires effectrices T, ce qui peut modifier l'infiltrat tumoral et augmenter la réponse au traitement. Ainsi, les auteurs ont démontré que l'administration d'une protéine de fusion CCL4–domaine de liaison au collagène, de façon concomitante à un IPCI, réduisait de façon significative la progression de la tumeur dans des modèles répondant peu au traitement par IPCI seul, et émettent l'hypothèse que ceci est dû au fort recrutement de cellules dans le milieu tumoral.

L'étude de *Cabrita et al.* (92) a utilisé des échantillons de patients atteints de mélanome métastatique afin d'étudier le rôle des lymphocytes B dans la réponse antitumorale. Il a été démontré que la survie était améliorée lorsque des lymphocytes T CD8+ et des lymphocytes B CD20+ étaient associés à la tumeur. Par ailleurs, ce type de microenvironnement a été lié à la formation de structures lymphoïdes tertiaires. Dans ce type de structures, les lymphocytes B présents peuvent améliorer la présentation antigénique, favoriser les voies de signalisation à médiation cytokinique et libérer des anticorps spécifiques de la tumeur. La formation de ces structures peut donc indiquer que les antigènes tumoraux sont reconnus par le système immunitaire. La présence de ces structures dans le microenvironnement tumoral a ainsi été associée à un meilleur pronostic de survie dans l'étude : la présence de structures lymphoïdes tertiaires et de cellules T CD8+ était associée à la meilleure survie chez les patients concernés ; ceux qui présentaient des cellules T CD8+ seules ont obtenu un résultat de survie qualifié d'intermédiaire, et la survie la plus courte a été observée lorsqu'il n'y avait pas de structures lymphoïdes tertiaires ni de cellules T CD8+ associées à la tumeur. De plus, les lymphocytes T des tumeurs sans structures lymphoïdes tertiaires présentaient un phénotype moléculaire dysfonctionnel, démontrant ainsi que les structures lymphoïdes tertiaires jouent un rôle clé dans le microenvironnement immunitaire du mélanome, en conférant aux cellules T des phénotypes distincts. A partir du développement d'une signature génétique associée à ces structures lymphoïdes tertiaires, les auteurs ont pu prédire les résultats cliniques dans des cohortes de patients traités par IPCI : à partir de biopsies tumorales de patients atteints de mélanome et traités par anti-CTLA-4 ou anti-PD-1, les auteurs ont démontré que la présence de la signature génétique fortement exprimée sur les tumeurs était liée à une augmentation significative de la survie après traitement.

En complément de toutes ces observations, la revue de *Chen et Mellman* (93) présente le fait que les tumeurs se répartissent en deux grands types selon notamment le niveau d'infiltration lymphocytaire : les « *hot tumors* » ou tumeurs inflammatoires et les « *cold tumors* » ou tumeurs non inflammatoires (**Figure 5**). Le profil caractérisant une tumeur serait partiellement préservé dans le temps (mais quelques différences entre la tumeur primaire et les métastases pouvant exister), et même si le microenvironnement tumoral peut être temporairement altéré par des traitements, ce dernier aurait tendance à revenir à son profil de base (qui serait donc déterminé par des facteurs génétiques et environnementaux), et permettrait de pouvoir en partie évaluer la réponse au traitement pouvant être attendue.

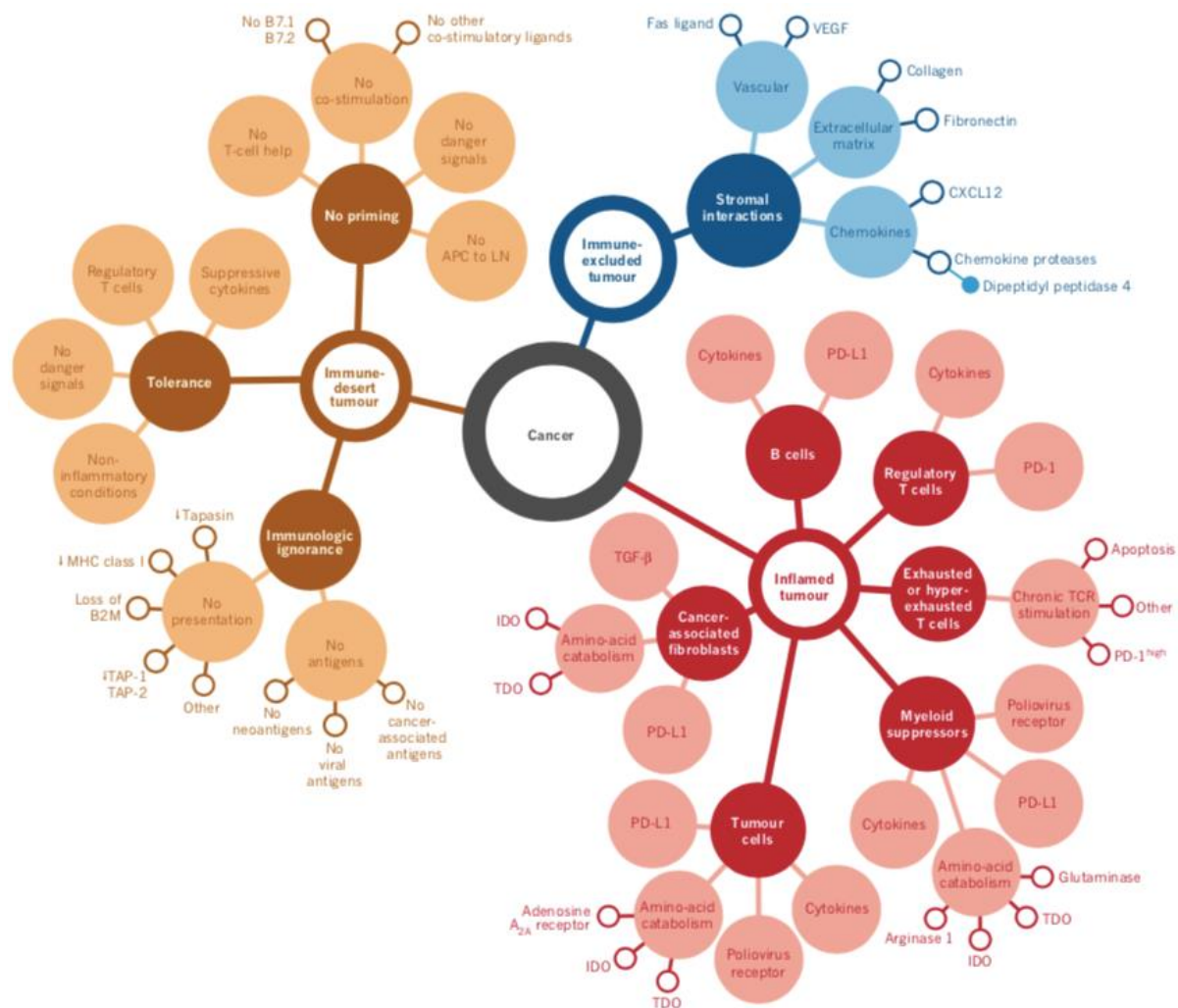
- Dans une tumeur inflammatoire (*hot tumor*), les cellules T CD8 et autres cellules immunitaires (Treg, cellules myéloïdes suppressives, cellules B et fibroblastes) sont infiltrées dans la tumeur. Toutes les cellules ne sont néanmoins pas dirigées contre la tumeur puisque certaines cellules expriment des facteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire et que les cellules CD8+ ne sont pas fonctionnelles. L'expression de PD-L1 est détectée sur les cellules immunitaires et/ou les cellules tumorales, et des cytokines pro-inflammatoires sont présentes. Ce type de profil suggère la présence d'une réponse immunitaire antitumorale ayant été arrêtée, probablement par des mécanismes d'immunosuppression. Ce profil est celui qui répond le mieux à un traitement par anti-PD-1/PD-L1 : la majorité des patients présentent en effet une réponse au traitement, mais pas de façon certaine.
  - L'infiltration immunitaire apparaît donc nécessaire mais pas suffisante pour induire une réponse aux IPCI.
- Dans une tumeur non inflammatoire (*cold tumor*), l'expression de cytokines associées à une immunosuppression ou une immunotolérance est retrouvée, et ce profil présente généralement de faibles réponses au traitement par IPCI. Parmi les *cold tumors*, deux sous-phénotypes sont plus spécifiquement définis : les tumeurs à exclusion immune et les déserts immuns.

D'une part, le profil des tumeurs à exclusion immune présente des cellules immunitaires et des cellules T CD8+ accumulées en niches périphériques dans le tissu stromal, mais n'infiltrant pas le parenchyme tumoral. Ceci est le reflet d'un état cytokinique particulier ou de la présence de barrières spécifiques ou d'une inhibition stromale. Lors d'un

traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, les cellules T présentes dans le tissu stromal montrent des signes d'activation et de prolifération, mais sans infiltration tumorale, rendant les réponses cliniques peu fréquentes. Ce profil suggère qu'une réponse antitumorale préexistante a pu se produire, mais a été inactivée par l'incapacité à pénétrer la tumeur, par un blocage au niveau du stroma, ou par la rétention des cellules dans le stroma.

D'autre part, les déserts immuns présentent une pénurie voire une absence de cellules T CD8 dans la tumeur et dans la périphérie (même si quelques cellules myéloïdes peuvent être présentes). Les réponses au traitement sont rares. Ce profil suggère une absence d'immunité anti-tumorale préexistante.

- › Un facteur essentiel pour l'efficacité du traitement apparaît donc être la migration des cellules T à l'intérieur de la tumeur.



**Figure 5** : Représentation et caractéristiques des différents profils tumoraux, extrait de *Chen et Mellman (93)*

#### 4. Niveau d'expression des cibles tumorales

Comme précédemment mentionné, l'expression de PD-L1 sur des cellules associées à la tumeur constitue un mécanisme d'échappement immunitaire. La régulation de l'expression de PD-L1 est complexe, et peut soit refléter une activation des voies de signalisation tumorale, soit une infiltration de lymphocytes T produisant des cytokines régulant positivement l'expression de PD-L1 (94). Il semblerait donc logique, de la même manière que la cible ait besoin de l'expression de son récepteur pour prodiguer son action, que le niveau d'expression de PD-L1 à la surface des cellules soit prédictif de la réponse aux anti-PD-1 / PD-L1. Une méta-analyse (95) de 20 essais cliniques de patients atteints de mélanome métastatique, CBNPC ou

carcinome rénal traités par les anticorps anti-PD-1/PD-L1 confirme cette hypothèse, en ayant conclu que l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales était un marqueur prédictif de la réponse clinique. En effet, l'expression de PD-L1 a été associée de manière significative à un taux de réponse plus élevé lors d'un traitement par anti-PD-1, cette association n'étant pas retrouvée avec d'autres traitements. Néanmoins, il a été observé que certaines tumeurs qui n'expriment pas de taux détectable de PD-L1 répondent quand même au traitement par IPCI, ce qui suggère que l'application de ce marqueur n'est pas entièrement prédictive de la réponse au traitement. Ainsi, cette même méta-analyse montre une proportion de patients PD-L1 négatifs bénéficiant également de résultats positifs lorsque traités par anti-PD-1 dans le mélanome métastatique et le CBNPC épidermoïde. Les auteurs mentionnent donc que l'expression de PD-L1 ne peut être considérée comme un marqueur prédictif certain de l'éligibilité au traitement mais plutôt pourrait représenter un marqueur de bénéfice pour ces pathologies.

Le statut PD-L1 tient une place à part entière pour certaines indications des IPCI (*via* des restrictions d'indication selon un pourcentage minimal d'expression de PD-L1), néanmoins sans uniformité de taux. Également, comme l'a montré les résultats de la méta-analyse, certains résultats d'essais cliniques divergent selon le taux d'expression de PD-L1, entre produits ou entre indications d'un même produit. Par exemple pour le pembrolizumab (10), l'inclusion des patients présentant un taux d'expression égal à un score positif combiné (rapport du nombre de cellules exprimant PD-L1 par rapport aux cellules tumorales viables) inférieur à 10 dans le bras pembrolizumab de l'étude KEYNOTE-052 (carcinome urothélial) a été arrêté en raison d'un taux de survie réduit par rapport au bras comparateur (chimiothérapie standard). En revanche, dans l'étude KEYNOTE-426 (carcinome à cellules rénales), des bénéfices en SG et SSP ont été observés quel que soit le niveau d'expression de PD-L1. Pour une même indication (CBNPC) entre plusieurs produits, en tenant néanmoins compte des modalités différentes de chaque étude qui ne les rendent pas strictement comparables, l'essai OAK a démontré un bénéfice de SG avec l'atézolizumab dans tous les sous-groupes, incluant ceux avec une expression de PD-L1 < 1% sur les cellules tumorales et les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (96). En revanche, le gain de survie n'était pas significatif pour les patients avec un statut PD-L1 < 1% traités par durvalumab dans l'essai PACIFIC (analyses post-hoc, SG par rapport au placebo pour les patients présentant un statut PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales : HR = 0,53 (IC95% : 0,36 – 0,77) ; pour statut PD-L1 < 1% : HR = 1,36 (IC95% : 0,79 – 2,34) (19)).

Plusieurs raisons pratiques sont évoquées afin d'expliquer le fait que des patients n'exprimant PD-L1 puissent quand même tirer bénéfice du traitement par IPCI, et donc éclairer les résultats divergents des études cliniques. D'abord, l'expression de PD-L1 est régulée par divers mécanismes : facteurs épigénétiques, voie des MAP kinases et PI3K/AKT ou divers facteurs de transcription. L'expression de PD-L1 sur la tumeur peut ainsi être transitoire, différente d'un site tumoral à un autre et donc représenter une expression différente pour un même patient au cours du temps. Il est ainsi évoqué que prélever un échantillon de tumeur à un unique moment ou sur une partie précise peut ne pas refléter l'expression entière de PD-L1 et peut être amené à évoluer (97). Il a notamment été démontré que l'expression de PD-L1 sur les cellules cancéreuses pouvait être augmentée après un traitement par radiochimiothérapie (98,99), d'où une utilisation propre en tant que stratégie de traitement par exemple pour le durvalumab, afin de favoriser le phénomène d'effet abscopal. Par ailleurs, à ce jour, aucune technique standardisée de détection de l'expression PD-L1 n'est validée. Le fait que les essais ou les laboratoires puissent utiliser différents anticorps d'immunohistochimie et différents seuils pouvant représenter la positivité de l'échantillon entraînent donc une variabilité des résultats. Ainsi, même si les études démontrent que les patients présentant un taux d'expression plus élevé semblent bénéficier de façon plus importante du traitement, il ne semble pas certain d'approuver en conséquence le statut d'expression PD-L1 comme un biomarqueur prédictif de façon certaine du bénéfice du traitement par IPCI, qui définirait par ailleurs une inéligibilité au traitement pour les patients dont l'expression PD-L1 est négative, tant que les limites présentées ci-dessus ne peuvent pas être résolues.

Le cas du durvalumab illustre le fait que le statut d'expression PD-L1 entraîne des divergences d'opinion. Dans le cadre de la procédure en vue de l'obtention de l'AMM du durvalumab dans le CBNPC, le laboratoire AstraZeneca a revendiqué auprès de l'EMA une AMM sans restriction d'utilisation sur le seuil PD-L1. Au final, d'après les résultats d'étude présentés montrant un HR de SG non significatif par rapport au placebo pour les patients dont l'expression PD-L1 était négative, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a octroyé une AMM européenne avec restriction sur l'expression PD-L1 devant être égale ou supérieure à 1% des cellules tumorales. Néanmoins, au niveau français, lors de l'évaluation de la demande d'inscription de la spécialité IMFINZI (durvalumab) sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis le souhait d'interroger l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

(ANSM) afin de juger de l'opportunité d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) notamment en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1%, « *eu égard à l'existence d'un besoin médical non couvert et compte tenu des résultats de l'étude PACIFIC* » selon l'avis public disponible (100). Au final, après saisie de la HAS et évaluation, le Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie de l'ANSM a émis un avis positif pour la mise en œuvre d'une RTU pour le durvalumab dans la même indication que son AMM mais pour les patients dont le statut PD-L1 est inférieur à 1% (101).



## **PARTIE III : ASPECTS GENETIQUES PREDICTIFS DE REPONSE**

D'autres possibles facteurs prédictifs de l'évolution d'un cancer ou du bénéfice des traitements sont relatifs au génome du patient. La détermination de la séquence génétique est souvent au cœur de l'établissement de mécanismes de résistance aux traitements et la détermination de biomarqueurs moléculaires de réponse est un sujet faisant l'objet de nombreuses recherches. Par exemple aux États-Unis, le *National Cancer Institute* a mis en place un essai clinique exploratoire de phase II (NCT02243592 (102)), visant à établir le profilage moléculaire des meilleurs répondants à divers traitements anticancéreux dans le but d'identifier et de prédire des modalités génétiques favorables. Cet essai, dont les résultats ne sont pas encore disponibles vise à inclure 300 patients considérés comme répondeurs exceptionnels à leur traitement anticancéreux.

### **1. La charge mutationnelle**

La charge mutationnelle (*tumor mutational burden*, TMB/CM) est définie comme le nombre de mutations somatiques par mégabase d'ADN. Ce taux peut être augmenté au cours de la vie d'un individu selon certains facteurs exogènes ou endogènes : exposition à certains cancérigènes environnementaux (fumée de cigarette ou rayons ultraviolets par exemple), mutations dans le système de réparation de l'ADN ou de ses mésappariements. Une des conséquences de l'augmentation du taux de mutations de l'ADN tumoral par rapport à des cellules saines est la production de néoantigènes pouvant être reconnus par le système immunitaire et contribuant ainsi à l'augmentation de la réponse antitumorale globale. La CM est donc considérée comme un reflet de la néoantigénicité, et comme celle-ci est élevée dans différents types de tumeurs, son rôle en tant que biomarqueur prédictif de réponse aux traitements par IPCI est étudié (103).

Le bénéfice d'un traitement par nivolumab, associé ou non à l'ipilimumab chez des patients présentant une CM élevée (définie comme  $\geq 10$  mutations par mégabase, ou  $\geq 13$  pour le nivolumab seul) a été démontré dans un essai clinique de phase 3 ouvert chez des patients atteints de CBNPC (104). Dans un premier temps, 139 patients ont été inclus dans le bras nivolumab + ipilimumab et 160 dans le bras chimiothérapie. Les caractéristiques des patients

étaient équilibrées entre les deux groupes, y compris concernant le taux d'expression PD-L1. Il n'y avait par ailleurs pas de corrélation entre la CM et le taux d'expression PD-L1. Les patients présentant une CM élevée ( $\geq 10$  mutations par mégabase) ont bénéficié d'une SSP significativement plus longue avec le traitement par IPCI qu'avec la chimiothérapie (SSP à 1 an respectivement de 42,6% contre 13,2%, HR = 0,58 ; IC97,5% : 0,41 – 0,81 ; P < 0,001). Également, 68% des patients du bras nivolumab + ipilimumab présentaient une réponse continue après 1 an, contre 25% dans le bras chimiothérapie. A noter que pour les patients présentant une faible CM (<10 mutations par mégabase), la différence de SSP entre les groupes n'était pas significative (HR = 1,07 ; IC95% : 0,84 – 1,35). L'incidence des EI liés au traitement par nivolumab + ipilimumab était légèrement plus élevée chez les patients présentant une CM d'au moins 10 mutations par mégabase que chez l'ensemble des patients traités. Dans un second temps, l'efficacité du nivolumab seul par rapport à la chimiothérapie a été évaluée (71 patients contre 79 dans chaque bras, respectivement) chez les patients présentant une CM d'au moins 13 mutations par mégabase et un niveau d'expression PD-L1 d'au moins 1%. Néanmoins, aucune différence statistiquement significative de SSP n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement (HR = 0,95 ; IC97,5% : 0,61 – 1,48 ; P = 0,78). Aucune différence n'a été retrouvée lorsque la limite de CM a été abaissée à 10 mutations par mégabase.

Par ailleurs, l'efficacité du traitement selon la CM a été démontré dans d'autres études : chez 151 patients traités par des types variés d'immunothérapies (dont IPCI) pour diverses tumeurs (105), la valeur médiane de la CM était statistiquement différente entre répondeurs et non répondeurs : 19 mutations par mégabase pour les répondeurs contre 5 mutations par mégabase les non-répondeurs ; voire 32 contre 6 mutations par mégabase pour les 63 patients atteints de cancers autre que mélanome et NSCLC, ou 16 contre 5 pour les 88 patients atteints de mélanome et de NSCLC. Pour les 102 patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie, une CM élevée était corrélée à un bénéfice plus important par rapport à une CM faible à intermédiaire (TRO à 46% contre 14% ; p = 0,0025 ; SSP : 10 contre 2,2 mois ; p = 0,0005). Le taux de réponse était de 4% pour les patients avec CM faible, 26% pour intermédiaire et 45% pour une CM élevée. Pour les patients présentant une CM très élevée (définie comme plus de 50 mutations par mégabase), le taux de réponse était de 67%. Les auteurs ont également défini pour ces patients la médiane de CM des patients répondeurs contre les patients non-répondeurs : 18,0 et 5,0 mutations par mégabase (p < 0,0001) respectivement. Plus particulièrement pour les 55 patients atteints de tumeurs autres que mélanome et CBNPC : 53,0 contre 5,5 mutations par mégabase et pour les 47 patients atteints de mélanome ou

CBNPC : 15,5 contre 5 mutations par mégabase. Les auteurs concluent que les patients ayant une CM élevée ont eu des taux de réponse significativement plus élevés, associés à une SSP et une SG plus longues que pour les patients ayant une CM plus faible. La corrélation entre CM et bénéfique était linéaire pour les patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie. Néanmoins, les auteurs précisent que la CM n'est pas un facteur prédictif parfait de la réponse au traitement, puisque dans l'étude 2 patients sur 46 (4,3%) ont présenté une faible CM et ont répondu au traitement, et à l'inverse 12 patients sur 22 (54,5%) présentant une CM élevée n'ont pas répondu au traitement.

Un autre article présente l'hypothèse de l'établissement d'un marqueur dérivé de la CM : le rapport CM sur la charge tumorale (CT) (106). Il est proposé de définir la CT comme la somme des mesures des axes longs de toutes les lésions tumorales mesurables présentes à l'imagerie avant traitement et la CM comme le nombre de mutations par mégabase par séquençage de l'ADN. Les auteurs partent du postulat que la CM représente la possibilité d'apparition mutations dans les cellules tumorales, ce qui génèrerait des néo-antigènes pouvant être reconnus par le système immunitaire et augmentant l'activité des lymphocytes T. *In fine* une efficacité accrue des IPCI serait obtenue. La force de la réponse immunitaire est donc mesurée d'une part par la CM et d'autre part, la CT (évaluée avant traitement) permettrait de déterminer à quelle intensité devrait être la réaction immunitaire à médiation lymphocytaire T pour lutter contre la tumeur. Si cette dernière est élevée, la réponse immunitaire devra être élevée au moment du traitement par IPCI. Les auteurs supposent ainsi que le rapport CM/CT pourrait prédire les avantages des IPCI : la SSP ou la SG devraient être meilleurs chez les patients présentant un rapport élevé.

## **2. Localisation des mutations génétiques possibles**

### **2.1. Système de réparation des mésappariements de l'ADN**

Les dommages liés aux systèmes de réparation de l'ADN (notamment réparation par excision de nucléotides ou réparation des mésappariements, *mismatch repair* [MMR]) ont déjà été démontrés comme des facteurs importants de résistance aux thérapies anti-cancéreuses à base de sels de platine (107). Une déficience du système MMR entraîne une instabilité

microsatellitaire en raison de l'accumulation de zones d'ADN non réparées. La déficience peut être héréditaire ou acquise (épigénétique) et se retrouve dans divers cancers : ovaire, endomètre, gastrique et colorectal. En effet, la déficience MMR est particulièrement fréquente pour les cancers du côlon et l'analyse des microsatellites est un examen pratiqué lors du diagnostic. L'instabilité des microsatellites est retrouvée chez 95% des patients présentant un syndrome de Lynch (ou cancer colorectal héréditaire sans polypose), représentant environ 3 à 5% des cancers du côlon. Pour le reste des cancers du côlon, d'origine sporadique, environ 15% présentent une instabilité des microsatellites (108).

Des études ont montré une efficacité des IPCI sur des tumeurs colorectales (nivolumab) ou diverses (pembrolizumab) présentant une déficience MMR et une instabilité microsatellitaire (109,110), suggérant aux auteurs de l'étude nivolumab que la déficience MMR pourrait être un marqueur de réponse aux anti-PD-1 dans le mCRC. Également, les données de l'essai pembrolizumab pour le traitement de divers types de tumeurs soutiennent l'hypothèse que les tumeurs avec déficience MMR répondent mieux à l'anti-PD-1 que les tumeurs dont la réparation des mésappariements fonctionne normalement. A partir de ces données et des données d'autres essais cliniques, la *Food and Drug Administration* a octroyé des AMM par des procédures accélérées dès 2017 pour le pembrolizumab et le nivolumab pour le traitement de cancers à haute instabilité microsatellitaire ou déficience MMR (**Tableau III**).

**Tableau III** : Indications autorisées par la Food and Drug Administration pour le traitement de cancers à haute instabilité des microsatellites (111–113)

Inhibiteur de point de contrôle immunitaire	Indication (d'après la Food and Drug Administration)
<p><b>Pembrolizumab</b> (KEYTRUDA)</p>	<p>"KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with <b>unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>solid tumors</b> that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or</li> <li>• <b>colorectal cancer</b> that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.</li> </ul> <p><i>This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.</i>"</p>

Inhibiteur de point de contrôle immunitaire	Indication (d'après la Food and Drug Administration)
<p style="text-align: center;"><b>Nivolumab</b> (OPDIVO)</p>	<p>“OPDIVO is a programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody indicated for the treatment of: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adult and pediatric (12 years and older) patients <b>with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer</b> that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, as a <b>single agent or in combination with ipilimumab</b>.</li> </ul> <p><i>These indications are approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.”</i></p>

A partir de ces données, certaines recommandations émises par des sociétés savantes sont à noter, par exemple celles de la *Japan Society of Clinical Oncology* (1<sup>ère</sup> édition, 2020) qui promeut la détermination du statut MMR pour déterminer l'éligibilité au traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 chez des patients atteints de toutes tumeurs solides, en vue d'une instauration de traitement (sauf si tumeur résécable ou traitement par IPCI déjà réalisé) (114). *Le et al.* (110) précisent le mécanisme et indiquent que l'hypothèse que les tumeurs déficientes MMR stimulent le système immunitaire a été étayée par des observations d'un infiltrat immunitaire dense et d'un environnement riche en cytokines associées aux lymphocytes Th1 dans les tumeurs déficientes en MMR. Par ailleurs, une expression élevée des points de contrôles PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 et IDO auraient été relevé, indiquant que le fort microenvironnement immunitaire est contrebalancé par des signaux immunitaires inhibiteurs permettant à la tumeur de proliférer. Les auteurs avancent que le nombre élevé de néoantigènes dus à des mutations résultantes d'un déficit MMR (plus de 20 fois supérieur à celui des tumeurs ne présentant pas ce déficit) est à l'origine d'une réponse aux anti-PD-1 importante pour ce type de tumeurs. Néanmoins, d'autres mécanismes entraînant une différence de réponse entre les tumeurs déficientes MMR et les autres peuvent exister, par exemple une différence dans l'expression des voies de signalisation qui sont activées et qui pourraient entraîner des différences dans l'expression des cibles, entraînant une activation différente de la voie PD-1 entre les différents types de tumeurs.

## 2.2. Complexe majeur d'histocompatibilité

Le CMH est fortement impliqué dans la reconnaissance des antigènes. *Johnson et al.* (115), à partir de l'observation que plusieurs niveaux d'expression du complexe CMH existent dans le

mélanome (constitutivement élevé, hétérogène mais inductible par IFN $\gamma$  ou constitutivement faible), se sont intéressés à son rôle vis-à-vis de la réponse au traitement par IPCI ; une régulation négative des CMH de classe I et II ayant notamment été reliés à une immunosuppression et à une progression métastatique. Ainsi, les auteurs ont montré que le taux de marquage HLA-DR/CMH II des tumeurs était fortement corrélée à la réponse au traitement par IPCI (nivolumab, pembrolizumab ou atézolizumab étudiés) : parmi 14 patients HLA-DR+ (plus de 5% de marquage sur la section étudiée), 11 patients (79%) ont présenté une réponse complète au traitement (n = 3) ou partielle (n = 8). L'efficacité clinique était inférieure pour les patients présentant un mélanome HLA-DR- : 6 des 16 patients (38%) ont répondu au traitement (taux global de réponse : 79 contre 38%, p = 0,033). Le bénéfice clinique était également supérieur chez les patients HLA-DR+ (p = 0,007). Ces premières observations ont été confirmés dans une seconde cohorte de patients traités par anti-PD-1 : 6 patients HLA-DR+ parmi les 8 (75%) ont présenté une réponse, tandis qu'une réponse n'était présentée que pour seulement 4 patients sur 15 HLA-DR- (27%) (p = 0,025). La SSP était supérieure chez les patients HLA-DR+ par rapport aux patients HLA-DR- (médiane non atteinte contre 3,2 mois, p = 0,02), tout comme la SG (médiane non atteinte contre 27,5 mois, p = 0,003). A noter néanmoins qu'une différence statistiquement significative n'a pas été retrouvée concernant l'expression HLA-DR et la réponse chez 13 patients traités par ipilimumab seul. Les auteurs concluent alors que l'expression de HLA-DR (CMH classe II) n'est fortement corrélée qu'avec la réponse au traitement par anti-PD-1 et pourrait être utilisé en pratique pour évaluer les patients répondeurs, bien que certaines tumeurs ne présentant pas d'expression détectable ont répondu au traitement. Le rôle évoqué serait soit causal (molécule présentatrice d'antigène favorisant le recrutement de cellules immunitaires dans le milieu tumoral) ou par voie de conséquence (reflet de l'état inflammatoire du milieu, mais moins probable compte tenu de l'hétérogénéité d'expression du CMH de classe II dans les cultures cellulaires cultivées *ex vivo*).

Concernant l'expression du CMH de classe I, *Rodig et al.* (116), à partir de données de deux essais cliniques de phase 2, ont montré que son expression était liée à une résistance aux anti-CTLA-4, mais pas aux anti-PD-1. En effet, les auteurs ont évalué l'expression des protéines de classe I et de classe II du CMH avant traitement (différents bras : ipilimumab puis nivolumab ; nivolumab puis ipilimumab ; ipilimumab seul ou nivolumab associé à l'ipilimumab) chez des patients atteints de mélanome de stade avancé. Ainsi avant traitement, l'expression membranaire du CMH de classe I variait de 0 à 100% (médiane à 70%). Pour 34 cas sur 92

(37%), aucune expression du CMH de classe I n'était présente sur plus de 50% des cellules malignes. D'autre part, le pourcentage de cellules malignes présentant une expression du CMH de classe II était généralement très faible (médiane à 10% ; intervalle : 1 – 100%) et était concentré sur la marge inflammatoire de la tumeur (expression locale induite). Les données issues du premier essai clinique ont montré qu'une expression du CMH de classe I sur 30% ou moins des cellules tumorales était plus favorable à une progression de la maladie qu'à une réponse complète, partielle ou maladie stable après 13 semaines de traitement par ipilimumab seul ( $p = 0,02$ ). Une expression du CMH classe II à plus de 1% a été associée aux patients plus susceptibles de présenter une réponse complète ou partielle ou une maladie stable qu'une maladie progressive après 13 semaines de traitement par nivolumab, mais de façon non significative ( $p = 0,0517$ ). A noter que pour certains patients, il a été possible d'évaluer les niveaux d'expression avant et après traitement : aucune différence dans le statut d'expression des CMH de classe I ou II entre les échantillons des patients traités par IPCI n'a été observé. Pour 4 patients sur 11 traités par nivolumab, des changements ont été relevés, mais sans corrélation avec l'évolution de la maladie. Pour la SG, une faible expression avant traitement du CMH de classe I ( $\leq 50\%$ ) a été associée à une SG inférieure chez les patients initialement traités par ipilimumab  $\pm$  nivolumab par la suite (HR = 0,38 ; IC95% : 0,18 – 0,82 ;  $p = 0,01$ ). Le niveau d'expression du CMH de classe I n'a pas permis d'identifier une population dont la SG était inférieure lors du traitement initial par nivolumab. En revanche, une expression de CMH de classe II de plus de 1% a été associée à une meilleure SG pour les patients initialement traités par nivolumab  $\pm$  ipilimumab par la suite (HR = 0,11 ; IC95% : 0,02 – 0,83 ;  $P = 0,01$ ). Le niveau d'expression du CMH de classe II n'a permis d'identifier une population dont la SG était inférieure lors du traitement initial par ipilimumab. Pour valider les associations entre l'expression du CMH et la survie, les données d'un deuxième essai clinique ont été étudiées, mené chez des patients naïfs de traitement et traités par ipilimumab en monothérapie ( $\pm$  nivolumab à progression) ou par nivolumab + ipilimumab. Pour les patients traités par ipilimumab en monothérapie ( $n = 26$ ), une expression du CMH de classe I à moins de 50% des cellules (49% des patients) était associée à une progression de la maladie ( $p = 0,01$ ). Une expression faible du CMH de classe I a prédit une absence de réponse clinique (valeur prédictive négative : 100% ; IC95% : 74 – 100). Pour les patients traités en association ( $n = 63$ ), l'expression faible du CMH de classe I n'était pas associée à une progression de la maladie ou à une SG inférieure. D'après ces données, les auteurs concluent qu'une expression du CMH de classe I est essentielle pour la réponse aux anti-CTLA-4 mais pas pour les anti-PD-1 ou pour

l'association des deux, tandis que l'expression du CMH de classe II est associée à une réponse supérieure aux anti-PD-1, mais pas aux anti-CTLA-4 ou à l'association des deux. Par conséquent, les auteurs mentionnent que la forte prévalence d'expression faible du CMH de classe I chez les patients atteints de mélanome (estimée à 43%) pourrait expliquer pourquoi la plupart des patients ne répondent pas à l'ipilimumab en monothérapie, ceci en lien avec un mécanisme d'action suggérant ainsi que les anti-CTLA-4 entraîneraient le recrutement de cellules T CD8+ nécessitant une présentation d'antigène médiée par le CMH de classe I. Les auteurs mentionnent également que la raison pour laquelle une faible expression du CMH de classe I n'est pas associée à une résistance au nivolumab n'est pas claire. Plusieurs hypothèses sont envisagées, par exemple qu'une expression faible du CMH de classe I soit nécessaire et suffisante pour la réponse aux anti-PD-1, pouvant par la suite stimuler l'immunité innée et adaptative par l'IFN $\gamma$ , ou que l'expression du CMH puisse évoluer en fonction de l'exposition chronique aux IPCI. Dans une étude non-clinique menée sur des modèles murins, la régulation négative de l'expression des CMH à la fois de classe I et II a été démontré comme mécanisme de résistance aux anti-PD-1. Il a été par ailleurs observé qu'un traitement par radiothérapie augmentait l'expression du CMH de classe I (117).

Par ailleurs, *Chowell et al.* (118) ont présenté des travaux concernant la zygote des gènes des molécules du CMH de classe I et le rôle de différents allèles de ces gènes vis-à-vis de la réponse au traitement par IPCI. Les auteurs partent du fait que chaque variant de gène du CMH de classe I se lie à un répertoire sélectionné de ligands peptidiques. Ainsi, l'hypothèse émise est qu'un patient homozygote pour au moins un locus de gènes du CMH de classe I doit présenter un répertoire plus réduit d'antigènes aux lymphocytes T, par rapport à un patient hétérozygote dont le répertoire d'antigènes pouvant être reconnus serait plus large. Les patients homozygotes auraient donc une réponse antitumorale plus faible que les patients hétérozygotes. A partir de données de 1535 patients traités par IPCI et répartis en deux cohortes, il a en effet été démontré que les patients présentant une homozygotie des gènes des molécules du CMH de classe I bénéficient d'une SG moins bonne par rapport aux patients hétérozygotes (résultat obtenu sur la 1<sup>ère</sup> cohorte de 369 patients, HR = 1,40 ; IC95% : 1,02 – 1,9 ; p = 0,036 ; et validé sur la 2<sup>ème</sup> cohorte de 1166 patients, HR = 1,31 ; IC95% : 1,03 – 1,70 ; p = 0,028) ; le nombre de mutations somatiques n'étant pas statistiquement différent entre les patients homozygotes et hétérozygotes. En outre, l'association d'une homozygotie des gènes des molécules du CMH de classe I et d'une faible CM était fortement liée à une survie réduite, comparativement aux résultats obtenus chez les patients hétérozygotes et présentant une forte CM (cohorte 1,



HR = 2,03, IC95% : 1,27 – 3,30 ; p = 0,003 et cohorte 2, HR = 2,98, IC95% : 1,84 – 4,82 ; p < 0,0001 ; l'effet de l'association de ces deux paramètres étant supérieur à l'effet de la CM seule). D'autre part, une perte de l'expression hétérozygote des gènes des molécules du CMH de classe I sur au moins un seul locus au cours du temps était associée à une SG réduite (HR = 1,60 ; IC95% : 1,03 – 2,43 ; p < 0,05). Ces résultats démontrent de l'importance du rôle des molécules du CMH de classe I, car une simple variation d'expression au cours du temps peut fortement influencer sur l'efficacité du traitement. Enfin, les auteurs ont démontré que les patients présentant des allèles de la superfamille B44 bénéficiaient d'une SG meilleure (HR = 0,61, IC95% : 0,42 – 0,89 ; p = 0,01), et que ceux présentant des allèles de la famille B62 ont montré une SG réduite (HR = 2,29, IC95% : 1,40 – 3,74 ; p = 0,0007). Les auteurs concluent que les paramètres génétiques du CMH de classe I influencent la réponse à un traitement par IPCI, et devraient être considérés dans les futurs essais cliniques.

### **2.3. Proto-oncogènes et anti-oncogènes**

Des anomalies des oncogènes (favorisant le développement des tumeurs) et gènes suppresseurs de tumeurs peuvent favoriser la croissance tumorale. Il a notamment été démontré que les cancers avec mutations de l'EGFR présentent un taux d'infiltration de lymphocytes T activés réduits, à l'inverse du nombre de cellules T régulatrices, ce qui correspond à un microenvironnement tumoral froid. Une activation de l'EGFR est également associée à une régulation positive de l'expression de PD-1, PD-L1 et CTLA-1 (ce qui peut jouer un rôle dans l'évasion tumorale), à une CT augmentée, et une expression de CD73 accrue sur les cellules tumorales (mauvais pronostic), le tout aboutissant donc à une antigénicité tumorale altérée (119,120).

#### ***2.3.1. Facteurs de croissance par activité tyrosine kinase (EGFR, MET et ALK) et autres proto-oncogènes***

Une revue de la littérature proposée par *Saigi et al.* (121) introduit le fait que les altérations génétiques aboutissant à l'activation de certains récepteurs de facteurs de croissance ayant une activité tyrosine kinase (EGFR, MET et ALK) dans le cancer du poumon sont liés à l'expression constitutive de PD-L1 et à une réponse peu bénéfique aux immunothérapies (l'absence des mutations EGFR et ALK constitue par exemple une restriction d'indication pour le pembrolizumab). Ces mutations sont par ailleurs associées à une faible CM. Les auteurs

évoquent alors que la présence des mutations EGFR et ALK, malgré des taux d'expression de PD-L1 élevés, pourraient être une raison de la faible réponse observée aux IPCI. Pour MET, les auteurs ont démontré qu'une activation aberrante de MET dans les cancers pulmonaires induit l'expression d'éléments immunosuppresseurs et de facteurs promouvant l'angiogenèse. Malgré les niveaux élevés de PD-L1 dans les cellules MET, les tumeurs étudiées ont présenté une faible réponse au traitement par IPCI. Ces résultats ont été corroborés par une autre étude ayant conclu que les patients atteints de CBNPC avec mutations MET, même s'ils présentaient une expression plus élevée de PD-L1 avaient des taux de réponse faibles (122).

L'étude de *Mazières et al.* avait pour but d'analyser l'activité clinique des IPCI dans le contexte d'altération d'oncogènes (123) à partir de données d'un registre ayant inclus 551 patients dans 10 pays et traités majoritairement par anti-PD-1 (94%) ou anti-PD-L1 pour CBNPC de stade avancé. Les mutations étudiées ont été : KRAS (n = 271), EGFR (n = 125), BRAF (n = 43 dont 17 V600E), MET (n = 36), HER2 (n = 29), ALK (n = 23), RET (n = 16) et ROS1 (n = 7). Les auteurs ont mis en évidence un taux élevé de progression rapide (dans les 2 premiers mois de traitement) pour les patients présentant des mutations EGFR (44,8%), ALK (45,5%), ROS1 (42,9%) et RET (43,8%) par rapport aux patients porteurs d'une mutation KRAS (36%). Les auteurs concluent alors que les patients avec une mutation KRAS présentent un bénéfice plus important lors d'un traitement par IPCI que les patients avec mutation EGFR, certainement en raison du fait que ce type de cancer exprimant KRAS exprime également plus fréquemment PD-1 et PD-L1. La mutation BRAF a également été associée à une évolution légèrement favorable comparé à la mutation EGFR. Dans l'étude, le faible nombre de patients présentant des mutations ALK, ROS1 et RET présentaient également une expression élevée de PD-L1. Néanmoins, la majorité de ces tumeurs ont été résistantes au traitement. Les auteurs ne recommandent ainsi pas l'utilisation d'IPCI en monothérapie chez des patients présentant un CBNPC avec mutations ALK, ROS1 ou RET.

### ***2.3.2. KRAS : oncogène le plus répandu dans le CBNPC***

D'après l'observation que KRAS est un oncogène fréquemment muté dans le CBNPC et que les cancers du poumon porteurs de cette mutation présentent une CM importante, une revue et méta-analyse a été effectuée pour évaluer l'effet prédictif de cette mutation lors d'un traitement par IPCI (124). Trois études ont été sélectionnées, menées chez des patients atteints de CBNPC traités en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus par IPCI (nivolumab ou atézolizumab) après docétaxel. Au total,

138 patients présentaient une mutation KRAS tandis que les 371 autres patients pour lesquels le statut était disponible présentaient le gène KRAS sauvage. Les auteurs ont démontré que les IPCI dans ce contexte, par rapport à une chimiothérapie par docétaxel, amélioraient de façon significative la SG chez les patients présentant une mutation KRAS, et non chez ceux qui ne présentaient pas de mutation. L'hypothèse mécanistique évoque un lien avec une CM plus importante pour les patients présentant une mutation KRAS.

### 2.3.3. Gènes suppresseurs de tumeur (*STK11, KEAP1*)

Le gène STK11/LKB1 code une sérine thréonine kinase ayant notamment un rôle dans la régulation du métabolisme cellulaire et la croissance des cellules par phosphorylation de l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK) et de kinases associées. L'inactivation de STK11 (ou de son produit protéique, LKB1) est associée à un microenvironnement immunitaire tumoral "froid", présentant une faible densité d'infiltration lymphocytaire T cytotoxiques. Une étude (125) a été menée chez 3 cohortes indépendantes de patients atteints de CBNPC avec différentes mutations KRAS, ainsi que chez une quatrième cohorte de patients atteints de CBNPC PD-L1+ (indépendant du statut KRAS) et enfin à partir des données d'une cohorte de patients atteints de CBNPC KRAS<sup>m</sup> traités par nivolumab dans un essai clinique pivot de phase 3. Il a été démontré que les altérations génomiques de STK11/LKB1 sont un déterminant de la résistance aux anti-PD-1. Les mêmes conclusions ont également été démontré dans deux modèles murins CBNPC KRAS<sup>m</sup> immunocompétents. Les auteurs démontrent également que les altérations du gène STK11/LKB1 sont associées à un manque d'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales, malgré la présence d'une CM intermédiaire ou élevée. Par ailleurs, l'impact des altérations de STK11/LKB1 sur la réponse clinique aux anti-PD-1 s'étend également aux tumeurs PD-L1 positives, ce qui indique une indépendance au moins partielle vis à vis du niveau d'expression de PD-L1.

Les mutations de résistance au traitement ont été étudiées à partir des données de l'étude MYSTIC : durvalumab ± trémélimumab en 1<sup>ère</sup> intention chez des patients atteints de CBNPC stade III ou IV sans mutations EGFR et ALK (cette étude n'ayant pas atteint ses objectifs primaires d'évaluation) (126,127). Il a été démontré que la SG était plus courte pour les patients présentant une mutation STK11 ou KEAP1, quel que soit le traitement. A l'inverse, les patients présentant une mutation ARIDA1 ont bénéficié d'une SG plus longue et d'un meilleur taux de

réponse objective que les patients non mutés lorsque traités par durvalumab et trémélimumab (HR = 0,42 [IC 95% : 0,24 – 0,76]; ORR : 51,3% contre 28,1%). Les résultats d'une analyse complémentaire ont montré que les mutations ARID1A et KEAP1 ont été associées à une CM de 20 mutations/mb ou plus, et que la mutation STK11 a été associée à un taux d'expression de PD-L1 sur moins de 25% des cellules tumorales.

#### *2.3.4. Autres : JAK, RYR1, MGAM, ...*

La possibilité de survenue de mutations de résistance chez des patients atteints de mélanome métastatique traité par pembrolizumab, et ayant présenté une réponse pendant plus de 6 mois puis une progression de la maladie a été étudiée dans une petite étude (128). Quatre patients ont présenté les critères d'inclusion nécessaires (forte réponse initiale, dormance prolongée de la tumeur puis progression tardive mais rapide) et leurs échantillons tumoraux avant traitement et après traitement ont été examinés. Au moment de la progression de la maladie, une infiltration de cellules T CD8+ et une expression PD-L1 concentrée aux marges de la tumeur a été observée sur les quatre échantillons, ce qui montre que les cellules effectrices, bien que présentes, ne semblent plus capables d'exercer leur activité (soit par manque de reconnaissance et d'activation, soit par perte de sensibilité des cellules tumorales à leurs molécules effectrices), ce qui correspond donc à un environnement tumoral froid. Deux patients présentaient en outre une différence d'expression de PD-L1 selon les cellules étudiées (expression négative sur les cellules tumorales même directement adjacentes aux lymphocytes T, alors que macrophages et cellules stromales étaient positives). L'étude des échantillons de biopsie appariés a montré que les tumeurs, lors de la progression, étaient génétiquement similaires à leur état avant traitement, même si parfois un intervalle de deux ans séparait les biopsies. Pour deux patients, de nouvelles mutations homozygotes altérant les fonctions de JAK1 et JAK2 ont été découvertes et définies comme un élément de résistance majeur. Ces observations ont été étudiées et les auteurs ont conclu que l'inactivation de JAK1 ou JAK2 peut être particulièrement avantageuse pour les cellules cancéreuses, car l'augmentation de l'expression de PD-L1 induite par cette voie (mettant en jeu des interférons) afin d'inactiver les cellules T CD8+ n'est plus d'utilité après le blocage de PD-L1 par les anti-PD-1/PD-L1. Les cellules cancéreuses entraîneraient donc l'abolition de la signalisation de l'interféron afin d'éviter une augmentation préjudiciable de la représentation des cellules immunitaires au niveau tumoral, dont l'action est rétablie par le traitement. Les auteurs mentionnent par ailleurs que le silençage épigénétique ou l'expression accrue de régulateurs négatifs pourrait conduire au même résultat. Pour le 3<sup>ème</sup> patient, le

séquençage génétique a montré une délétion dans la composante bêta-2-microglobuline (B2M) du gène CMH de classe I comme étant la première des 24 nouvelles mutations de résistance et la seule de ces mutations qui était homozygote. Une déficience en B2M est par ailleurs reconnue comme un mécanisme génétique de résistance acquise à l'immunothérapie par la perte de ce composant commun à toutes les molécules du CMH de classe I et nécessaire à la reconnaissance des cellules T CD8+. Pour le 4<sup>ème</sup> patient, aucune altération génétique pouvant entraîner une résistance aux lymphocytes T n'a été retrouvée. Il a été seulement noté que les cellules tumorales présentes sur les deux biopsies ne présentaient pas d'expression de PD-L1, alors que les cellules T à proximité et le stroma présentaient une expression positive. Les auteurs précisent que ces résultats suggèrent de possibles mécanismes non génétiques d'altération de l'expression de gènes inductibles.

L'étude de *Gettinger et al.* (129) complète les données de résistance et présente la perte d'expression en B2M ou de façon large l'altération de la présentation antigénique *via* le CMH comme un mécanisme de résistances acquis aux IPCI, aboutissant à une absence de réponse immunitaire. A partir de 14 cas cliniques de patients ayant progressé (11 cas de résistance acquise définis comme une réponse partielle sous traitement puis progression pendant le traitement ou dans les 8 semaines après l'arrêt ; 2 cas de patients ayant progressé à plus de 8 semaines après l'arrêt ; et le cas d'un patient présentant une réponse dissociée au traitement), les auteurs ont mis en évidence que certaines progressions étaient liées à une perte progressive de l'expression de la B2M. Les auteurs mentionnent néanmoins que des mécanismes génomiques ou non, sans impliquer une perte directe de B2M, peuvent conduire à une régulation négative de l'expression du CMH de classe I et peuvent contribuer au développement de résistances aux IPCI (altérations épigénétiques et activation de certaines voies de signalisation de l'IFN).

L'étude de *Saigi et al.* (121) mentionne que d'autres anomalies génétiques peuvent être liées avec un microenvironnement immunosuppresseur : par exemple, l'inactivation de PTEN (régulateur négatif de la voie PI3K-AKT) est associée à l'expression constitutive de PD-L1 et à d'autres mécanismes immunosuppresseurs, pouvant être renforcé par l'inactivation du gène suppresseur de tumeur KEAP1. Également, l'activation de la voie de signalisation Wnt1 s'est avérée induire une résistance immunitaire et était inversement associée à un taux élevé de lymphocytes T. Par ailleurs, TIM-3 (ou HAVCR2), point de contrôle immunitaire, améliore

l'efficacité de l'immunité anticancéreuse et augmente la production d'IFN- $\gamma$  lorsque celle-ci est bloquée, et fait l'objet d'études afin d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie par cette voie.

Par ailleurs, à partir de l'étude de deux cohortes de patients, *Yu et al.* (130) ont identifié que des mutations des gènes RYR1 et MGAM ont été associées de manière significative à une réponse accrue aux IPCI, et à une expression de PD-L1 et une CM plus élevées, indiquant peut être que ces gènes peuvent contribuer à l'infiltration des cellules immunitaires dans la tumeur. La revue de *Klempner et al.* (103) corrobore également certaines données précédentes en mentionnant qu'il a été observé que certaines mutations génétiques de JAK1, MDM2/MDM4, ARID1A, et STK11 ont entraîné une moins bonne réponse aux IPCI, à l'inverse de certaines mutations BRAF et MET associées à une durée de traitement plus longue.

L'étude de *Lamberti et al.* (131) a eu pour but d'établir une corrélation entre certaines altérations génomiques et le taux d'expression PD-L1. A partir d'échantillons de 909 patients atteints de CBNPC non-épidermoïde, les auteurs ont mis en évidence le fait qu'une expression négative de PD-L1 (<1%) était associée à la présence de mutations STK11, EGFR, CTNNB1, APC et SMARCA4, et à des pertes de copies de gènes de CD274 (codant PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), JAK2, ainsi que la perte du locus 9p24.1, du bras 9p, et gain du bras 1q. A l'inverse, une forte expression de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) était corrélée avec la présence d'autres mutations (TP53, EP300, MET, CDKN2A et gain du locus chromosomique CD274 9p24.1) et à une CM plus élevée. Les auteurs ont également confirmé sur une série indépendante de 486 patients une meilleure survie corrélée à l'expression PD-L1 et concluent que ces résultats peuvent aider à concevoir des stratégies afin d'améliorer la réponse au traitement par IPCI.

*Kato et al.* (132) se sont spécifiquement intéressés au profil génomique des patients hyperprogressseurs. Sur une période d'étude d'environ 5 ans, 155 patients atteints de divers cancers et traités par immunothérapie (notamment anti-PD-1, anti-PD-L1 pour 65,8% des patients, CTLA-4 pour 22,6%) ont été recrutés. Quarante-neuf patients (31,6%) ont présenté un échec au traitement dans les deux premiers mois, 106 (68,4%) après 2 mois de traitement. Les gènes les plus souvent altérés étaient TP53 (41,9%), CDKN2A/B (29,7%) et TERT (23,9%). Huit patients sur 10 ayant présenté des altérations de l'EGFR et 4 patients sur 5 présentant des altérations de DNMT3A ont présenté une hyperprogression. Pour deux patients avec mutation EGFR, les données d'imagerie ont montré un rythme de progression tumorale 36 et 42 fois plus rapide que le rythme que les patients présentaient dans les deux mois précédant le traitement.

Par ailleurs, des amplifications MDM2/MDM4 ont été trouvées chez 6 patients (4%). MDM2 (dont l'amplification est retrouvée dans environ 7% des cancers) et MDM4 (homologue MDM2) ont pour rôle d'inhiber P53, gène suppresseur de tumeur. Tous les 6 patients présentant ce type d'amplification ont eu un échec de traitement dans les 2 mois, et 4 d'entre eux ont présenté un taux de croissance de la tumeur accéléré par rapport à celui qu'ils présentaient avant traitement (multiplication par un facteur allant de 2,3 à 42,3). Par ailleurs, une hyperprogression a été observée bien que l'un des patients présentait une CM importante (normalement associée à une bonne réponse au traitement). Ainsi, les auteurs notent que les amplifications de la famille des gènes MDM2 semblent être associées à un risque de progression accélérée, tout en soulignant le besoin d'études complémentaires pour élucider les mécanismes qui relient ces amplifications aux hyperprogressions. En effet, sur la base d'autres études, il a été observé que certains patients présentant de telles altérations génomiques n'ont pas présenté d'hyperprogression (possibles co-facteurs sous-jacents). Également, l'hypothèse d'un gène présent sur le même amplicon que MDM2 et qui, lorsque co-amplifié, aboutirait au phénomène d'hyperprogression n'est pas éliminée. Toutefois, des inhibiteurs de MDM2 ont fait l'objet d'essais cliniques, laissant ouverte la possibilité d'une association au traitement par IPCI.

Concernant les EI, une revue de la littérature (133) émet l'hypothèse, d'après l'observation que les EI immuno-médiés présentent des similarités cliniques avec les pathologies auto-immunes, que les altérations génétiques de loci retrouvées dans ces dernières pourrait être en lien avec la susceptibilité d'être atteint d'un EI immuno-médié sous traitement par IPCI. Ainsi, le traitement par IPCI chez des patients présentant des loci de risque pour les pathologies auto-immunes pourrait déclencher une réponse immunitaire particulière et entraînerait l'apparition d'EI immuno-médiés. Pour étayer leurs propos, les auteurs mentionnent que 55% des patients atteints de maladies auto-immunes et traités par IPCI présentent une poussée de leur pathologie et/ou des EI immuno-médiés graves sous traitement, de façon plus fréquente que les patients non atteints par ce type de pathologies. Néanmoins, les auteurs rappellent que les EI et pathologies auto-immunes diffèrent sur certains points, notamment la chronologie d'apparition et le schéma en poussées pour les EI, et émettent également l'hypothèse que l'environnement pourrait déclencher une inflammation sous-jacente chez des individus prédisposés génétiquement, ce qui entraînerait une apparition plus rapide des symptômes. Les auteurs mentionnent que plus de 300 loci de susceptibilité aux pathologies auto-immunes (par exemple FOXP3 et neutropénie ; MMP-9, TNF- $\alpha$  et récepteurs Fc $\gamma$  pour le syndrome de Guillain-Barré,

et plusieurs loci HLA pour myocardite) ont été découverts jusqu'à présent et soulignent la nécessité d'étudier plus en détail le risque réel pouvant exister lors d'un traitement par IPCI par le biais d'études de corrélation.

En conclusion, des analyses pharmacogénomiques pourraient être utiles pour déterminer de potentiels facteurs prédictifs aux IPCI. Chaque mutation génétique pourrait être individuellement étudiée mais ne peut suffire à établir de façon isolée une hypothèse de bénéfique ou non, en raison des liens existant entre mutations génétiques et CM ou expression de PD-L1.

#### **2.4. Interféron-gamma**

Comme déjà présenté précédemment, le taux d'IFN $\gamma$  est parfois corrélé à l'activité du CMH et promeut le recrutement des JAK, participant donc à l'établissement d'une réponse immunitaire plus ou moins forte. Dans une étude menée sur 10 types de tumeurs différentes (134), les signatures génétiques prédisant la réponse clinique aux anti-PD-1 ont été identifiées. Les gènes associés à la réponse suggèrent que la production d'IFN $\gamma$  active d'autres molécules de signalisation telles que STAT1 et CMKLR1 dans les cellules dendritiques et les macrophages. Ces cellules produisent à leur tour des chimiokines, dont CCL5 et CXCL9, ayant pour rôle de recruter d'autres cellules CD8+, qui produisent à leur tour notamment de l'IFN $\gamma$ , perforines et granzymes. Néanmoins, l'IFN $\gamma$  régule aussi l'expression certains inhibiteurs de points de contrôle, tels que PD-L1 et PD-L2 afin de freiner la réponse immunitaire antitumorale. Les données des auteurs suggèrent que les patients non-répondeurs aux anti-PD-1 se répartissent en deux catégories : ceux n'ayant pas de réponse immunitaire antitumorale préexistante ; et ceux chez qui une réponse immunitaire antitumorale a été générée (infiltration de cellules T activées dans le microenvironnement tumoral) mais qui ne présentent pas de réponse clinique. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'absence de réponse pourrait être entraînée par des voies de signalisation immunosuppressives autres que PD-1/PD-L1 dans le microenvironnement tumoral. *Gao et al.* (135) montrent dans leur étude qu'une altération de la signature génétique de l'IFN $\gamma$  aurait un impact sur la réponse au traitement par ipilimumab chez des patients atteints de mélanome. Leur raisonnement s'appuie sur la démonstration précédente du fait que l'ipilimumab entraînait une augmentation de la production d'IFN $\gamma$  par les cellules T, et que la signalisation par IFN $\gamma$  jouerait un rôle majeur dans la réponse immunitaire antitumorale par anti-CTLA-4. Il



a également été démontré qu'un traitement par l'IFN $\gamma$  *in vitro* inhibait la croissance des cellules tumorales et favorisait leur apoptose (activation de la voie JAK-STAT). Ainsi, les auteurs émettent l'hypothèse que les cellules tumorales présentant une altération génétique de la voie de signalisation IFN $\gamma$  peuvent être résistantes à l'inhibition de la croissance et à l'apoptose induites par ce médiateur. Le traitement par anti-CTLA-4 entraînant une production importante d'IFN $\gamma$ , les cellules tumorales avec altération génétique de l'IFN $\gamma$  pourraient donc être résistantes à ce traitement. A partir d'échantillons tumoraux de 16 patients atteints de mélanome métastatique, les auteurs ont montré que les patients non répondeurs présentaient un nombre significativement plus élevé d'altération génétiques que les patients répondeurs, conduisant certainement, au moins en partie, à une altération de la voie de l'IFN $\gamma$  pouvant entraîner par la suite une résistance au traitement par ipilimumab. Au total, ces altérations génétiques ont été retrouvées chez 75% des patients non-répondeurs et étaient : perte de copies des gènes clés de la voie IFN $\gamma$  tels que IFNGR1, IRF-1, JAK2 et IFNGR2 et amplification d'importants inhibiteurs de la voie IFN $\gamma$ , notamment SOCS1 et PIAS4. Les auteurs présentent donc cette signature génétique possible comme marqueur de résistance au traitement par ipilimumab.

### **3. Rôle de l'épigénétique**

Les modifications épigénétiques comprennent de nombreux types de modifications réversibles et transmissibles de l'expression des gènes, sans toutefois impliquer des modifications de la séquence nucléotidique de l'ADN. La régulation épigénétique joue un rôle dans la promotion ou la répression des gènes promoteurs de tumeurs qui peuvent affecter l'évolution cancéreuse. Plusieurs articles présentés ci-dessus ont déjà émis l'hypothèse que certaines altérations génétiques aboutissant à des résistances acquises pouvaient être reliées à des mécanismes épigénétiques (altération de l'expression de la B2M par exemple). D'autres articles présentent spécifiquement l'hypothèse d'évaluation du statut de méthylation et d'acétylation des histones (mécanismes épigénétiques associés à la promotion de la tumeur) en tant que biomarqueur prédictif aux IPCI, voire associer des inhibiteurs d'histone désacétylases et de méthyltransférases aux IPCI afin d'agir sur les structures impliquées dans la résistance au traitement et promouvoir l'action du système immunitaire (136,137). L'étude multicentrique de *Duruiseaux et al.* (138) s'est intéressée à la détermination d'un profil épigénétique prédictif de la réponse aux IPCI. Les patients inclus dans l'étude présentaient un CBNPC de stade IV.

Au total, 142 échantillons tumoraux de 34 tumeurs différentes prélevés avant traitement ont été analysés en fonction de la réponse au traitement par IPCI (nivolumab ou pembrolizumab), séparant les patients en répondeurs (réponse durable pour au moins 6 mois, n = 10) et non-répondeurs (progression ou décès dans les 6 premiers mois de traitement, n = 24). Ainsi, 301 îlots CpG pour lesquels le taux de méthylation était significativement associé à la réponse clinique aux anti-PD-1 ont été mis en évidence. Le statut de méthylation de ces sites et la détermination d'une signature épigénétique associée ont été corrélés à la SSP et la SG chez les patients, et définis par les auteurs comme un marqueur prédictif du bénéfice que peut apporter un traitement par PD-1. Plus précisément parmi les cibles identifiées, les auteurs ont mis en évidence que le statut non méthylé de FOXP1 est un facteur prédictif du bénéfice clinique des thérapies anti-PD-1 dans le CBNPC avancé. Par ailleurs, les auteurs ont noté que le profil épigénétique observé chez les patients sans réponse clinique significative a été caractérisé par un microenvironnement tumoral riche en macrophages, neutrophiles, fibroblastes et cellules endothéliales sénescents. Les auteurs mentionnent donc qu'il serait intéressant, comme ces populations sont associées à la signature épigénétique défavorable, de les évaluer également par immunohistochimie. Ce contexte est par ailleurs compatible avec la description des tumeurs non inflammatoires (« *cold tumors* »), présenté plus haut. A l'inverse, il a été démontré que la signature épigénétique décrite se produit principalement dans les tumeurs primaires immunocompétentes et qu'elle n'a pas par ailleurs conféré de bénéfice clinique aux patients qui n'ont pas été traités par IPCI.

## CONCLUSION

La détermination de facteurs prédictifs de la réponse et de la sécurité d'emploi des IPCI apparaît comme l'un des prochains enjeux relatifs à l'utilisation de ces traitements. Cependant, l'identification d'un profil patient parfaitement répondeur et sans aucune toxicité semble très difficile en raison de la multiplicité des variables étudiées et pouvant avoir une action sur le traitement. Certains facteurs prédictifs correspondent simplement à des facteurs prédictifs de l'évolution d'une tumeur en général, mais de façon appliquée aux IPCI (LDH, cellules myéloïdes suppressives par exemple). La résistance aux IPCI correspond aux grands types de résistance généralement définis : primaire et acquise, la résistance primaire entraînant une non-réponse de la tumeur depuis le début du traitement (par exemple, phénomène de *cold tumors*), alors qu'une résistance acquise entraîne une phase de réponse puis une progression secondaire de la maladie (par exemple, *via* la survenue mutations de résistance type B2M). Cette dichotomie ne couvre néanmoins pas les phénomènes d'hyperprogression, qui vont au-delà d'une non-réponse initiale au traitement. La difficulté réside par ailleurs dans l'incertitude des mécanismes mis en jeu (plus nombreux et complexes que pour les résistances aux chimiothérapies classiques ou aux thérapies ciblées) et l'absence de connaissances précises sur les actions de chaque facteur par rapport aux autres (potentiel effet de synergie entre plusieurs facteurs prédictifs non reliés entre eux ?).

L'hypothèse d'arriver à un équilibre parfait de chances dans une situation d'égalité entre facteurs « favorables » et « défavorables » semble en effet peu probable, comme le montre par exemple la supériorité de certains facteurs par rapport à d'autres (par exemple mutations EGFR, ALK et MET par rapport au statut PD-L1). Par ailleurs, de nombreux facteurs sont intrinsèquement liés entre eux (obésité, taux de CRP et biomarqueurs sanguins liés au taux d'inflammation ; charge mutationnelle influant sur le code génétique ; mutations génétiques et expression de PD-L1), et les facteurs sont évolutifs au cours du temps (statut PD-L1 notamment). Également, de nombreux résultats sont divergents dans les études, parfois en raison de problèmes de validation des méthodes employées (statut PD-L1), peut-être de variations inhérentes au hasard (quelques exceptions de patients répondeurs et non-répondeurs par rapport à la charge mutationnelle qui semble pourtant démontrer de bonnes propriétés prédictives) et certainement par rapport aux biais présents, les auteurs réalisant la plupart du temps une étude spécifique à un ou deux facteurs prédictifs, sans mise en relation avec

l'ensemble des facteurs potentiels, qui resterait une tâche difficile à mettre en œuvre dans tous les cas. En considérant ces limites, il semble néanmoins possible de déterminer certains marqueurs de bénéfice ou tout au moins à l'inverse de chercher plutôt à déterminer les facteurs qui mettraient le patient à risque d'inefficacité ou de toxicités (type EGFR, ALK, présence de certaines bactéries par exemple). Cependant, il a été démontré que les hypothèses attendues de populations peu répondeuses dans d'autres contextes n'ont pas été démontrées dans le cadre d'un traitement par IPCI (notamment par rapport à l'âge et l'immunosénescence, la présence d'un *obesity paradox*). Il semble en revanche être possible qu'un même facteur puisse être à la fois être favorable à l'efficacité du traitement mais défavorable vis-à-vis de la sécurité d'emploi, comme pour l'obésité. Le lien entre survenue d'EI et efficacité du traitement étant également étudié et discuté, selon l'hypothèse d'une réactivité croisée entre antigènes tumoraux et tissulaires reflétant l'activité du traitement (32). La décision du médecin vis-à-vis de l'évaluation du rapport bénéfice/risque sera alors prépondérante. La création de scores de risques à multiples variables, comme celui de l'Hôpital Gustave Roussy, semble être un compromis adéquat. Dans ce cadre, la présence de certains facteurs pourrait induire une attente vis-à-vis d'évènements attendus (présence de certaines bactéries et survenue de colites ; progression attendue vis-à-vis du taux de LDH ou de l'aspect de *cold tumor*) et contribuer à une surveillance personnalisée du traitement afin de suivre au mieux le patient.

Les facteurs prédictifs des IPCI continueront d'être étudiés dans le futur, également grâce à l'arrivée de nouvelles méthodes de suivi des patients. Certains facteurs prédictifs pourront être recherchés de façon non invasive, par la technique des biopsies liquides ayant déjà permis l'évaluation de la CM et le séquençage de l'ADN tumoral circulant, ainsi que la composition en cellules immunitaires (139), sans prélèvement invasif d'échantillon tumoral. Enfin et pour exemple, une étude coordonnée par le Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand et l'hôpital Gustave Roussy de Villejuif (CHECK'UP, NCT03412058 (140)) débutée en février 2018 cherche à répondre au besoin d'identifier les patients répondeurs aux IPCI. Il est prévu de constituer une cohorte prospective de 670 patients traités par anti-PD-1 et anti-PD-L1, pour mélanome non-opérable ou métastatique (nivolumab ou pembrolizumab, 205 patients estimés), CBNPC (pembrolizumab 1<sup>ère</sup> ligne, 165 patients estimés) ou cancer de la tête et du cou (nivolumab 2<sup>ème</sup> ligne, 300 patients estimés). Les objectifs secondaires sont notamment la détermination de facteurs de risque pour les toxicités liées au traitement, la détermination des mécanismes de résistance initiaux ou acquis, l'évaluation de la réponse et de la durée de réponse après l'arrêt du traitement pour une raison autre qu'une progression, ainsi que l'évaluation du

rapport coût/efficacité des traitements. Les patients auront un suivi de 5 ans maximum et une constitution de cohortes de validation pour chaque indication est également prévue au protocole afin de démontrer la robustesse des scores prédictifs obtenus à partir des résultats de la cohorte d'apprentissage.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Catherine COUDERT

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 22 mars 2012 [cité 8 déc 2019];12(4):252-64. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3239>
2. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* [Internet]. 4 janv 2018 [cité 8 déc 2019];131(1):58-67. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>
3. Deng G. Tumor-infiltrating regulatory T cells: origins and features. *Am J Clin Exp Immunol* [Internet]. 5 oct 2018 [cité 8 déc 2019];7(5):81-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6261843/>
4. Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, Pastor S, Truneh A, Nunès J, et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1. *Int Immunol* [Internet]. août 2010 [cité 14 déc 2019];22(8):651-60. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxq049>
5. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* [Internet]. 3 nov 2016 [cité 14 déc 2019];375(18):1767-78. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1514296>
6. Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, Lake RA, Lesterhuis WJ. Programmed Death Ligand 2 in Cancer-Induced Immune Suppression. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012 [cité 14 déc 2019];2012. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/656340>
7. Xiao Y, Yu S, Zhu B, Bedoret D, Bu X, Francisco LM, et al. RGMb is a novel binding partner for PD-L2 and its engagement with PD-L2 promotes respiratory tolerance. *J Exp Med* [Internet]. 5 mai 2014 [cité 14 déc 2019];211(5):943-59. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20130790>
8. Merck Serono. Bavencio - Information produit [Internet]. [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu). 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_fr.pdf)
9. AstraZeneca. Imfinzi - Information produit [Internet]. [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu). 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_fr.pdf)
10. MSD. Keytruda - Information produit [Internet]. [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu). 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

information/keytruda-epar-product-information\_fr.pdf

11. Sanofi-Aventis. Libtayo - Information Produit [Internet]. ema.europa.eu. 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_fr.pdf)
12. Bristol-Myers Squibb. Opdivo - Information produit [Internet]. ema.europa.eu. 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf)
13. Roche. Tecentriq - Information Produit [Internet]. roche.fr. 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos\\_produits/tecentriq.html](https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/tecentriq.html)
14. Bristol-Myers Squibb. Yervoy - Information produit [Internet]. ema.europa.eu. 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fr.pdf)
15. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATU de cohorte en cours [Internet]. ansm.sante.fr. 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/4)
16. Étapes et stades du cancer - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Institut National du Cancer. 2020 [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Etapes-et-stades-du-cancer>
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. janv 2009;45(2):228-47. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
18. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* [Internet]. mars 2017 [cité 2 mai 2020];18(3):e143-52. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8)
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 13 2018 [cité 16 févr 2020];379(24):2342-50. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>
20. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in

Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 juin 2015 [cité 16 févr 2020];33(17):1889-94. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>

21. Bassanelli M, Giannarelli D, Migliorino MR, Russano M, Gelibter A, Cecere FL, et al. Immunotherapy discontinuation and outcome: A multicenter real-life experience. *JCO* [Internet]. 20 mai 2019 [cité 16 févr 2020];37(15\_suppl):e14075-e14075. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e14075](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e14075)

22. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vaflard P, Ricci F, Loirat D, Hescot S, et al. Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials. *JCO Precision Oncology* [Internet]. nov 2019 [cité 16 févr 2020];(3):1-10. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1200/PO.18.00114>

23. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 déc 2009 [cité 22 févr 2020];15(23):7412-20. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624>

24. Borcoman E, Nandikolla A, Long G, Goel S, Le Tourneau C. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 23 mai 2018 [cité 22 févr 2020];(38):169-78. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1200/EDBK\\_200643](http://dx.doi.org/10.1200/EDBK_200643)

25. Champiat S, Derclé 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* [Internet]. 15 avr 2017 [cité 22 févr 2020];23(8):1920-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741>

26. 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* [Internet]. 01 2018 [cité 22 févr 2020];4(11):1543-52. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676>

27. Hirsch L, Zitvogel L, Eggermont A, Marabelle A. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *Br J Cancer* [Internet]. 8 janv 2019 [cité 22 févr 2020];120(1):3-5. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0294-4>

28. Lu L-C, Hsu C, Shao Y-Y, Chao Y, Yen C-J, Shih I-L, et al. Differential Organ-Specific Tumor Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *LIC* [Internet]. 2019 [cité 22 févr 2020];8(6):480-90. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1159/000501275>



29. Vaflard P, Paoletti X, Servois V, Pons-Tostivint E, Sablin MP, Ricci F, et al. Dissociated responses in patients with metastatic solid tumours treated with immunotherapy. *Annals of Oncology* [Internet]. oct 2019 [cité 22 févr 2020];30:v521. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz253.107>
30. 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* [Internet]. avr 2016 [cité 22 févr 2020];27(4):559-74. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv623>
31. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncol* [Internet]. déc 2018 [cité 23 févr 2020];4(12):1721-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
32. 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* [Internet]. févr 2016 [cité 22 févr 2020];54:139-48. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>
33. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 30 mars 2018 [cité 23 févr 2020];10. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1177/1758835918764628>
34. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *JCO* [Internet]. 20 juill 2012 [cité 24 févr 2020];30(21):2691-7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750>
35. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* [Internet]. 11 2018 [cité 23 févr 2020];378(2):158-68. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
36. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* [Internet]. oct 2016 [cité 26 févr 2020];16(10):626-38. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.90>
37. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 [cité 26 févr 2020];19(6):737-46. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4)
38. Wallis CJD, Butaney M, Satkunasivam R, Freedland SJ, Patel SP, Hamid O, et al. Association of Patient Sex With Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Overall Survival in Advanced Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*

[Internet]. 1 avr 2019 [cité 26 févr 2020];5(4):529-36. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5904>

39. Grassadonia A, Sperduti I, Vici P, Iezzi L, Brocco D, Gamucci T, et al. Effect of Gender on the Outcome of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials. *J Clin Med* [Internet]. 12 déc 2018 [cité 26 févr 2020];7(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7120542>

40. Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, Hoversten KP, Reed CT, Sitek AN, et al. Sex Differences in Tolerability to Anti-Programmed Cell Death Protein 1 Therapy in Patients with Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer: Are We All Equal? *Oncologist* [Internet]. nov 2019 [cité 26 févr 2020];24(11):e1148-55. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0094>

41. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, Ott P, Hodi FS, Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunotherapy Cancer* [Internet]. 4 avr 2018 [cité 6 mars 2020];6(1):26. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0336-8>

42. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer* [Internet]. sept 2019 [cité 6 mars 2020];135:188-95. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.004>

43. Grossi F, Crinò L, Logroscino A, Canova S, Delmonte A, Melotti B, et al. Use of nivolumab in elderly patients with advanced squamous non-small-cell lung cancer: results from the Italian cohort of an expanded access programme. *European Journal of Cancer* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 6 mars 2020];100:126-34. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.015>

44. Bastholt L, Schmidt H, Bjerregaard JK, Herrstedt J, Svane IM. Age favoured overall survival in a large population-based Danish patient cohort treated with anti-PD1 immune checkpoint inhibitor for metastatic melanoma. *European Journal of Cancer* [Internet]. 1 sept 2019 [cité 6 mars 2020];119:122-31. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.022>

45. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 6 mars 2020];24(21):5347-56. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1116>

46. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc* [Internet]. mai 2012 [cité 7 mars 2020];71(2):332-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665112000092>
47. Wang Z, Aguilar EG, Luna JJ, Dunai C, Khuat LT, Le CT, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med* [Internet]. janv 2019 [cité 7 mars 2020];25(1):141-51. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0221-5>
48. Xu H, Cao D, He A, Ge W. The prognostic role of obesity is independent of sex in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A pooled analysis of 4090 cancer patients. *International Immunopharmacology* [Internet]. 1 sept 2019 [cité 7 mars 2020];74:105745. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105745>
49. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, Cannita K, Santini D, Perrone F, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer* [Internet]. 27 févr 2019 [cité 7 mars 2020];7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-019-0527-y>
50. Cortellini A, Bersanelli M, Santini D, Buti S, Tiseo M, Cannita K, et al. Another side of the association between body mass index (BMI) and clinical outcomes of cancer patients receiving programmed cell death protein-1 (PD-1)/ Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitors: A multicentre analysis of immune-related adverse events. *European Journal of Cancer* [Internet]. 1 mars 2020 [cité 7 mars 2020];128:17-26. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.031>
51. Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* [Internet]. juill 2016 [cité 7 mars 2020];535(7610):65-74. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/nature18847>
52. Routy B, Chatelier EL, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* [Internet]. 5 janv 2018 [cité 7 mars 2020];359(6371):91-7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aan3706>
53. 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. *JCO* [Internet]. 20 mai 2019 [cité 7 mars 2020];37(15\_suppl):e20520-e20520. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e20520](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20520)
54. Rossi G, Pezzuto A, Sini C, Tuzi A, Citarella F, McCusker MG, et al. Concomitant

medications during immune checkpoint blockage in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 1 oct 2019 [cité 7 mars 2020];142:26-34. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.07.005>

55. 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* [Internet]. 16 janv 2020 [cité 7 mars 2020]; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.006>

56. 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* [Internet]. 27 nov 2015 [cité 7 mars 2020];350(6264):1084-9. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aac4255>

57. 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* [Internet]. 5 janv 2018 [cité 7 mars 2020];359(6371):97-103. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aan4236>

58. 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* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 7 mars 2020];28(6):1368-79. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx108>

59. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nature Communications* [Internet]. 2 févr 2016 [cité 7 mars 2020];7(1):1-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10391>

60. 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* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 7 mars 2020];5(12):1774-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2785>

61. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 1 oct 2013 [cité 8 mars 2020];88(1):218-30. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>

62. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T,

- et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 8 mars 2020];23(7):1204-12. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0146>
63. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Armingier F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *British Journal of Cancer* [Internet]. janv 2014 [cité 8 mars 2020];110(2):435-40. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.785>
64. Lalani A-KA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 22 janv 2018 [cité 8 mars 2020];6. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0315-0>
65. Zer A, Sung MR, Walia P, Khoja L, Maganti M, Labbe C, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Absolute Neutrophil Count With Outcomes With PD-1 Axis Inhibitors in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 8 mars 2020];19(5):426-434.e1. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2018.04.008>
66. Tan Q, Liu S, Liang C, Han X, Shi Y. Pretreatment hematological markers predict clinical outcome in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Thorac Cancer* [Internet]. 2018 [cité 8 mars 2020];9(10):1220-30. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12815>
67. Ishihara H, Tachibana H, Takagi T, Kondo T, Fukuda H, Yoshida K, et al. Predictive Impact of Peripheral Blood Markers and C-Reactive Protein in Nivolumab Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Targ Oncol* [Internet]. 1 août 2019 [cité 8 mars 2020];14(4):453-63. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-019-00660-6>
68. Möller M, Turzer S, Schütte W, Seliger B, Riemann D. Blood Immune Cell Biomarkers in Patient With Lung Cancer Undergoing Treatment With Checkpoint Blockade. *J Immunother* [Internet]. 2020 [cité 8 mars 2020];43(2):57-66. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000297>
69. Gabilovich DI. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 1 janv 2017 [cité 18 mars 2020];5(1):3-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0297>
70. Ballbach M, Dannert A, Singh A, Siegmund DM, Handgretinger R, Piali L, et al. Expression of checkpoint molecules on myeloid-derived suppressor cells. *Immunology Letters* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 18 mars 2020];192:1-6. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iml.2017.10.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2017.10.001>

71. Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, Baumgaertner P, Montandon N, Leyvraz L, et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 1 mars 2014 [cité 25 mars 2020];63(3):247-57. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-013-1508-5>
72. Diaz-Montero CM, Finke J, Montero AJ. Myeloid derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications. *Semin Oncol* [Internet]. avr 2014 [cité 25 mars 2020];41(2):174-84. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.02.003>
73. Swaidani S, Roopkumar J, Jun-Shim Y, Charles C, Paul S, Kundu S, et al. Biomarker Assessment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients Receiving Checkpoint Blockade. *Blood* [Internet]. 13 nov 2019 [cité 25 mars 2020];134(Supplement\_1):3648-3648. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-130911>
74. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 févr 2018 [cité 28 mars 2020];36(4):383-90. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023>
75. Bigot F, Castanon E, Baldini C, Hollebecque A, Carmona A, Postel-Vinay S, et al. Prospective validation of a prognostic score for patients in immunotherapy phase I trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score). *European Journal of Cancer* [Internet]. 1 oct 2017 [cité 28 mars 2020];84:212-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.027>
76. 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* [Internet]. mars 2018 [cité 28 mars 2020];4(3):351-7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771>
77. Kim JY, Lee KH, Kang J, Borcoman E, Saada-Bouzzid E, Kronbichler A, et al. Hyperprogressive Disease during Anti-PD-1 (PDCD1) / PD-L1 (CD274) Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 nov 2019 [cité 28 mars 2020];11(11). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers11111699>
78. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med* [Internet]. 6 nov 2018 [cité 28 mars 2020];7(12):6124-36. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1820>
79. Weber JS, Tang H, Hippeli L, Qian M, Wind-Rotolo M, Larkin JMG, et al. Serum IL-

6 and CRP as prognostic factors in melanoma patients receiving single agent and combination checkpoint inhibition. *JCO* [Internet]. 20 mai 2019 [cité 29 mars 2020];37(15\_suppl):100-100. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.100](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.100)

80. Iivanainen S, Ahvonen J, Knuutila A, Tiainen S, Koivunen JP. Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors. *ESMO Open* [Internet]. 16 août 2019 [cité 29 mars 2020];4(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000531>

81. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 oct 2014 [cité 29 mars 2020];15(11):e493-503. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)

82. Perez-Ruiz E, Minute L, Otano I, Alvarez M, Ochoa MC, Belsue V, et al. Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy. *Nature* [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2020];569(7756):428-32. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1162-y>

83. Institut Claudius Regaud. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2020 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03293784>

84. Kverneland AH, Enevold C, Donia M, Bastholt L, Svane IM, Nielsen CH. Development of anti-drug antibodies is associated with shortened survival in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* [Internet]. 1 févr 2018 [cité 28 mars 2020];7(5). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2018.1424674>

85. Enrico D, Paci A, Chaput N, Karamouza E, Besse B. Antidrug Antibodies Against Immune Checkpoint Blockers: Impairment of Drug Efficacy or Indication of Immune Activation? *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 févr 2020 [cité 28 mars 2020];26(4):787-92. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2337>

86. El Sissy C, Marliot F, Haicheur N, Kirilovsky A, Scripcariu D, Lagorce-Pagès C, et al. Mise au point sur l'Immunoscore et ses potentielles implications cliniques. *Annales de Pathologie* [Internet]. 1 févr 2017 [cité 29 mars 2020];37(1):29-38. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2016.12.010>

87. Stenzel PJ, Schindeldecker M, Tagscherer KE, Foersch S, Herpel E, Hohenfellner M, et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor-infiltrating Leukocytes and of Immune Checkpoint Molecules PD1 and PDL1 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Transl Oncol* [Internet]. 24 déc 2019 [cité 31 mars 2020];13(2):336-45. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2019.11.002>

88. Tarhini AA, Edington H, Butterfield LH, Lin Y, Shuai Y, Tawbi H, et al. Immune Monitoring of the Circulation and the Tumor Microenvironment in Patients with Regionally Advanced Melanoma Receiving Neoadjuvant Ipilimumab. *PLoS One* [Internet]. 3 févr 2014 [cité 29 mars 2020];9(2). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087705>
89. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* [Internet]. 27 nov 2014 [cité 10 mai 2020];515(7528):568-71. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13954>
90. Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, Ray JP, de Boer CG, Jenkins RW, et al. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 2 avr 2020];175(4):998-1013.e20. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.038>
91. Williford J-M, Ishihara J, Ishihara A, Mansurov A, Hosseinchi P, Marchell TM, et al. Recruitment of CD103+ dendritic cells via tumor-targeted chemokine delivery enhances efficacy of checkpoint inhibitor immunotherapy. *Sci Adv* [Internet]. 11 déc 2019 [cité 2 avr 2020];5(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aay1357>
92. Cabrita R, Lauss M, Sanna A, Donia M, Skaarup Larsen M, Mitra S, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature* [Internet]. janv 2020 [cité 7 juin 2020];577(7791):561-5. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1914-8>
93. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* [Internet]. janv 2017 [cité 3 mai 2020];541(7637):321-30. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/nature21349>
94. Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 mars 2016 [cité 4 avr 2020];27(3):409-16. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv615>
95. Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 4 avr 2020];100:88-98. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.02.001>
96. Roche. Tecentriq - Information Produit [Internet]. [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu). 2020 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf)
97. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-



- based immunotherapy. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 déc 2016 [cité 4 avr 2020];17(12):e542-51. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30406-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30406-5)
98. Hecht M, Büttner-Herold M, Erlenbach-Wünsch K, Haderlein M, Croner R, Grützmann R, et al. PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis. *European Journal of Cancer* [Internet]. 1 sept 2016 [cité 4 avr 2020];65:52-60. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.015>
99. Wang Y, Kim TH, Fouladdel S, Zhang Z, Soni P, Qin A, et al. PD-L1 Expression in Circulating Tumor Cells Increases during Radio(chemo)therapy and Indicates Poor Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports* [Internet]. 24 janv 2019 [cité 4 avr 2020];9(1):1-9. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-36096-7>
100. Avis de la Commission de la Transparence du 6 février 2019. [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2908477/fr/imfinzi-06022019-avis-ct17432](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908477/fr/imfinzi-06022019-avis-ct17432)
101. Comité Oncologie et hématologie. Compte-rendu de la séance du 18 octobre 2019. [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2019 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/content/download/168489/2202573/version/2/file/20191018\\_CR\\_CSP\\_ONCOH\\_2.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/168489/2202573/version/2/file/20191018_CR_CSP_ONCOH_2.pdf)
102. National Cancer Institute (NCI). Exceptional Responders Pilot Study: Molecular Profiling of Tumors From Cancer Patients Who Are Exceptional Responders [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2020 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243592>
103. Klempner SJ, Fabrizio D, Bane S, Reinhart M, Peoples T, Ali SM, et al. Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker for Response to Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Current Evidence. *Oncologist* [Internet]. janv 2020 [cité 6 avr 2020];25(1):e147-59. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0244>
104. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* [Internet]. 31 mai 2018;378(22):2093-104. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
105. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* [Internet]. nov 2017 [cité 11 avr 2020];16(11):2598-608. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0386>

106. Qin B-D, Jiao X-D, Zang Y-S. Tumor mutation burden to tumor burden ratio and prediction of clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. *Medical Hypotheses* [Internet]. 1 juill 2018 [cité 11 avr 2020];116:111-3. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2018.05.005>
107. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum Resistance: The Role of DNA Repair Pathways. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 mars 2008 [cité 12 avr 2020];14(5):1291-5. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-2238>
108. Lamoril J, Deybach J-C, Bouzegarène P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* [Internet]. 1 août 2006 [cité 12 avr 2020];21(4):211-22. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2006.04.006>
109. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability–high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. sept 2017 [cité 12 avr 2020];18(9):1182-91. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
110. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 25 juin 2015 [cité 12 avr 2020];372(26):2509-20. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
111. FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2018 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>
112. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2017 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>
113. FDA grants nivolumab accelerated approval for MSI-H or dMMR colorectal cancer [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2017 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-nivolumab-accelerated-approval-msi-h-or-dmmr-colorectal-cancer>
114. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [cité 12 avr

- 2020];25(2):217-39. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-019-01498-8>
115. Johnson DB, Estrada MV, Salgado R, Sanchez V, Doxie DB, Opalenik SR, et al. Melanoma-specific MHC-II expression represents a tumour-autonomous phenotype and predicts response to anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Nature Communications* [Internet]. 29 janv 2016 [cité 13 avr 2020];7(1):1-10. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10582>
116. Rodig SJ, Gusenleitner D, Jackson DG, Gjini E, Giobbie-Hurder A, Jin C, et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Science Translational Medicine* [Internet]. 18 juill 2018 [cité 13 avr 2020];10(450). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aar3342>
117. Wang X, Schoenhals JE, Li A, Valdecanas DR, Ye H, Zhang F, et al. Suppression of type I IFN signaling in tumors mediates resistance to anti-PD-1 treatment that can be overcome by radiotherapy. *Cancer Res* [Internet]. 15 févr 2017 [cité 13 avr 2020];77(4):839-50. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3142>
118. 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* [Internet]. 2 févr 2018 [cité 22 sept 2020];359(6375):582-7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aao4572>
119. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha JH, Christensen CL, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* [Internet]. déc 2013 [cité 7 juin 2020];3(12). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0310>
120. Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, Shimizu S, Tomida S, Niwa T, et al. Impact of EGFR-TKI Treatment on the Tumor Immune Microenvironment in *EGFR* Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 avr 2020 [cité 7 juin 2020];26(8):2037-46. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2027>
121. Saigi M, Alburquerque-Bejar JJ, Sanchez-Cespedes M. Determinants of immunological evasion and immunecheckpoint inhibition response in non-small cell lung cancer: the genetic front. *Oncogene* [Internet]. août 2019 [cité 11 avr 2020];38(31):5921-32. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1038/s41388-019-0855-x>
122. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* [Internet]. oct 2018 [cité 26 avr 2020];29(10):2085-91. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy334>
123. 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. *Annals of Oncology* [Internet]. août 2019 [cité 1 mai 2020];30(8):1321-8. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz167>

124. Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of KRAS mutation in advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis and review. *Oncotarget* [Internet]. 3 mai 2017 [cité 26 avr 2020];8(29):48248-52. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.17594>

125. 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* [Internet]. juill 2018 [cité 25 avr 2020];8(7):822-35. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>

126. Rizvi N, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M, et al. OA04.07 Mutations Associated with Sensitivity or Resistance to Immunotherapy in mNSCLC: Analysis from the MYSTIC Trial. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 1 oct 2019 [cité 26 avr 2020];14(10):S217. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.428>

127. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 9 avr 2020 [cité 26 avr 2020]; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>

128. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. sept 2016 [cité 25 avr 2020];375(9):819-29. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1604958>

129. Gettinger S, Choi J, Hastings K, Truini A, Datar I, Sowell R, et al. Impaired HLA Class I Antigen Processing and Presentation as a Mechanism of Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov* [Internet]. déc 2017 [cité 7 juin 2020];7(12):1420-35. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0593>

130. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 10 juill 2019 [cité 25 avr 2020];2(7). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6879>

131. Lamberti G, Spurr LF, Li Y, Ricciuti B, Recondo G, Umeton R, et al. Clinicopathological and genomic correlates of programmed cell death ligand 1 (PD-L1)

expression in nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. juin 2020 [cité 7 juin 2020];31(6):807-14. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.017>

132. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyper-progressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 août 2017 [cité 7 juin 2020];23(15):4242-50. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3133>

133. Hoefsmit EP, Rozeman EA, Haanen JBAG, Blank CU. Susceptible loci associated with autoimmune disease as potential biomarkers for checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events. *ESMO Open* [Internet]. 21 juill 2019 [cité 25 avr 2020];4(4). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000472>

134. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* [Internet]. août 2017 [cité 1 mai 2020];127(8):2930-40. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI91190>

135. Gao J, Shi LZ, Zhao H, Chen J, Xiong L, He Q, et al. Loss of IFN- $\gamma$  pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell* [Internet]. 6 oct 2016 [cité 1 mai 2020];167(2):397-404.e9. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.069>

136. Terranova-Barberio M, Thomas S, Munster PN. Epigenetic modifiers in immunotherapy: a focus on checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* [Internet]. juin 2016 [cité 11 avr 2020];8(6):705-19. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2016-0014>

137. Shen H, Yang ES-H, Conry M, Fiveash J, Contreras C, Bonner JA, et al. Predictive biomarkers for immune checkpoint blockade and opportunities for combination therapies. *Genes Dis* [Internet]. 3 juill 2019 [cité 11 avr 2020];6(3):232-46. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2019.06.006>

138. Duruisseaux M, Martínez-Cardús A, Calleja-Cervantes ME, Moran S, Castro de Moura M, Davalos V, et al. Epigenetic prediction of response to anti-PD-1 treatment in non-small-cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. oct 2018 [cité 18 avr 2020];6(10):771-81. Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30284-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30284-4)

139. Nabet BY, Esfahani MS, Hamilton EG, Chabon JJ, Moding EJ, Rizvi H, et al. Abstract 5666: A noninvasive approach for early prediction of therapeutic benefit from immune checkpoint inhibition for lung cancer. *Cancer Res* [Internet]. 15 août 2020 [cité 10 sept 2020];80(16 Supplement):5666-5666. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1158/1538-90>

7445.AM2020-5666

140. UNICANCER. Identifying the Predictive Factors of Response to PD-1 or PD-L1 Antagonists (CHECK'UP) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2018 [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412058>

## SERMENT DE GALIEN



En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- 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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Résumé :**

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont des traitements récemment développés afin de lutter contre divers types de tumeurs. Néanmoins, leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont variables d'un patient à un autre. Cette thèse est consacrée à l'étude de plusieurs facteurs potentiellement prédictifs de ces paramètres, afin de contribuer à une prise en charge efficace des patients. L'ensemble aura pour but d'apporter une revue bibliographique sur l'état des connaissances actuelles concernant les facteurs étudiés. La première partie portera sur le mécanisme d'action et les différents types d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire autorisés, ainsi que sur les méthodes d'évaluation de l'efficacité d'un traitement en oncologie. La deuxième partie s'intéressera à des facteurs prédictifs d'ordre macroscopique et cellulaire ; d'abord généraux (âge, sexe, poids, microbiome intestinal), puis sur des biomarqueurs circulants, le microenvironnement tumoral et le niveau d'expression des cibles tumorales. Enfin, la troisième partie fera un bilan des données au niveau génétique et le rôle potentiel de diverses mutations et de l'épigénétique dans la réponse aux traitements.

**Mots-clés :**

- Inhibiteur de point de contrôle immunitaire
- Facteur prédictif
- Efficacité thérapeutique
- Effet indésirable
- Médecine individualisée
- Revue bibliographique