



**HAL**  
open science

# Combinaisons d'immunothérapie en oncologie solide : état de l'art, perspectives et toxicité

Chloé Dussart

## ► To cite this version:

Chloé Dussart. Combinaisons d'immunothérapie en oncologie solide : état de l'art, perspectives et toxicité. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-03843729>

**HAL Id: dumas-03843729**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03843729v1>**

Submitted on 28 Nov 2022

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 - Attribution - Non-commercial use - ShareAlike - International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Chloé DUSSART**

Le 11 Octobre 2022

**Combinaisons d'immunothérapie en oncologie solide : état de l'art,  
perspectives et toxicité**

**Directeurs de thèse :** M. le Docteur Frédéric FITENI et M. le Docteur Emanuel  
Nicolas

**JURY**

**Président :**

M. Le Professeur William JACOT

**Assesseurs :**

M. le Docteur Frédéric FITENI

Mme la Docteure Delphine TOPART

M. le Docteur Emanuel NICOLAS

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Chloé DUSSART**

Le 11 Octobre 2022

**Combinaisons d'immunothérapie en oncologie solide : état de l'art,  
perspectives et toxicité**

**Directeurs de thèse :** M. le Docteur Frédéric FITENI et M. le Docteur Emanuel  
Nicolas

**JURY**

**Président :**

M. Le Professeur William JACOT

**Assesseurs :**

M. le Docteur Frédéric FITENI

Mme la Docteure Delphine TOPART

M. le Docteur Emanuel NICOLAS

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	QURANA Albert-Jean	JANBON François	PAGES Michel
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PEGURET Claude
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PETIT Pierre
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	REBOUL Jean
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	ROCHFORT Henri
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	SAINT AUBERT Bernard
BLARD Jean-Marie	FRAPIER Jean-Marc	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANCHO-GARNIER Hélène
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MARTY ANE Charles	SANY Jacques
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BOUSQUET Jean	GUILHOU Jean-Jacques	MION Charles	SOLASSOL Claude
BRUEL Jean Michel	GUITER Pierre	MION Henri	TOUITOU Isabelle
BUREAU Jean-Paul	HEDON berbard	MIRO Luis	VIDAL Jacques
	HERTAULT Jean		MSIER Jean Pierre

**Professeurs Emérites**

**Docteurs Emerites**

ARTUS Jean-Claude	LANDAIS Paul	ZANCA Michel	PRAT Dominique
BASTIEN Patrick	LARREY Dominique		PUJOL Joseph
BLANC François	LE QUELLEC Alain		
BONAFE Alain	MARES Pierre		
BOULENGER Jean-Philippe	MAUDELONDE Thierry		
BOURREL Gérard	MAURY Michèle		
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick		
CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand		
COMBE Bernard	MONNIER Louis		
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges		
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian		
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy		
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean		
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François		
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles		
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques		
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain		
JONQUET Olivier	VOISIN Michel		

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire

LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie

CAMU William	Neurologie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie

MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie

**PU-PH de 2ème classe**

BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
BOURGIER Céline	Cancérologie ; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Maglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

#### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

#### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophthalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
RICHARD Bruno	Médecine palliative

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUIGNOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBLERANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

**Maitres de Conférences des Universités**

**Maitres de Conférences hors classe**

BERNEX Florence	Physiologie
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

**Maitres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine	Neurosciences
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences

LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

##### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

##### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

#### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

MINET Mathilde

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BRINGER-DEUTSCH Sop	DJANIKIAN Flora	LE MOINE DONY Marie-Christine	RIDOLFO Jérôme
AGUILHON Sylvain	BRINGUIER BRANCHERE	DONNADIEU-RIGOLE Héléne	LETERTRE Simon	RIPART Sylvie
AKKARI Mohamed	BRISOT Dominique	FAIDHERBE Jacques	LOPEZ Régis	RONGIERES Michel
ALRIC Jérôme	BRONER Jonathan	FATTON Brigitte	LUQUIENS Amandine	ROULET Agnès
AMEDRO Pascal	CADE Stéphane	FAUCHERRE Vincent	MANZANERA Cyril	RUBENOVITCH Josh
AMOUROUX Cyril	CAIMMI Davide Paolo	FAURE Elsa	MARGUERITTE Emmanuel	SANTONI Fannie
ANTOINE Valéry	CARR Julie	FILLERON Anne	MARTIN Lucille	SASSO Milène
ARQUIZAN Caroline	CARTIER César	FILLOLS Mélanie	MATTATIA Laurent	SCHULDINER Sophie
ATTALIN Vincent	CASPER Thierry	FITENI Frédéric	MERQUEH Fadi	SEGURET Fabienne
AYRIGNAC Xavier	CASSINOTTO Christophe	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SENESE Pierre
BADR Maliha	CATHALA Philippe	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moise	SERRE Jean-Emmanuel
BAIS Céline	CAZABAN Michel	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SKALLI El Medhi
BARBAR Saber Davide	CHARBIT Jonathan	GENY Christian	MORAU Estelle	SOLA Christelle
BASSET Didier	CHEVALLIER Thierry	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	SOULLIER Camille
BATIFOL Dominique	CHEVALLIER-MICHAUD	GINIES Patrick	MOSER Camille	SOUKSI MEDIONI Isabelle
BATTISTELLA Pascal	COLIN Olivier	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	STOEBNER DELBARRE Anne
BAUCHET Luc	CONEJERO Ismael	GUEDJ Anne Marie	MOUTERDE Gaël	TEOT Luc
BELL Ariane	CONSEIL Mathieu	GROSSIN Delphine	FANSARD Nicole	THIRION Marina
BENEZECH Jean-Pierre	CORBEAU Catherine	GUYON Gaël	FERNIN Vincent	TUNEZ Virginie
BENNYS Karim	COROIAN Flavia-Oana	HEDON Christophe	FERRIGAUULT Pierre François	VACHIERY-LAHAYE Florence
BERNARD Nathalie	COUDRAY Sarah	HENRY Vincent	PEYRON Pierre-Antoine	VERNES Eric
BERTCHANSKY Ivan	CRANSAC Frédéric	JAMMET Patrick	PICARD Eric	VIALA Maurice
BIBOULET Philippe	CUNTZ Danielle	JEDRYKA François	PICOT Marie Christine	VINCENT Laure
BIRON-ANDREANI Christine	DARDALHON Brigitte	JREIGE Riad	PIERONI Laurence	WAGNER Laurent
BLANC Brigitte	DAVID Aurore	KINNE Mélanie	POQUET Héléne	WALTHER LOUVIER Ulrike
BLANCHARD Sylvie	DE BOUTRAY Marie	LABARIAS Coralie	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BLANCHET Catherine	DE LA TRIBONNIERE Xa	LABORDE Caroline	PUPIER Florence	
BLATIERE Véronique	DEBIEN Blaise	LACAMBRE Mathieu	QUANTIN Xavier	
BOBBIA Xavier	DELPONT Marion	LANG Philippe	RAFFARD Laurence	
BOGE Gudrun	DENIS Héléne	LAZERGES Cyril	RAPIDO Francesca	
BOURRAIN Jean Luc	DEVILLE de PERIERE Gil	LE GUILLOU Cédric	RIBRAULT Alice	
BOUYABRINE Hassan	DI CASTRI Alberto	LEGLISE Marie Suzanne	RICHAUD-MOREL Brigitte	

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury,

A M. le Professeur William Jacot,

Merci William de me faire l'honneur de présider ce jury.

Un grand merci également pour ce semestre en consultations à vos côtés, cela a confirmé mon attrait pour la sénologie et m'a permis d'en cerner un peu mieux les subtilités. J'espère pouvoir continuer à profiter de votre enseignement encore longtemps.

A M. le Docteur Frédéric Fiteni,

Merci Fred d'avoir été un directeur de thèse aussi présent et réactif.

Merci de m'avoir accompagnée et guidée dans ce projet de thèse, à la fois avec motivation et dynamisme mais aussi réassurance quand il y avait besoin.

Merci également d'avoir été le premier à me confier tes consultations de sénologie à Nîmes.

Merci de continuer à organiser tes fameuses soirées qui permettent de nous retrouver tous.

A Mme la Docteure Delphine Topart,

Merci Delphine d'avoir accepté de faire partie de ce jury, j'en suis honorée.

Je suis ravie de bientôt retourner au sein de l'équipe de Saint Eloi auprès de laquelle j'ai beaucoup appris en troisième semestre.

Merci de m'avoir montré à quel point la relation médecin-malade pouvait être belle et riche.

A M. le Docteur Emanuel Nicolas,

Merci Emanuel pour ton aide et ta participation active à mon projet de thèse.

Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité, l'équipe de Nîmes a beaucoup de chance de te compter parmi eux.

## **A ma famille,**

A mon oncle Bertrand, c'est probablement grâce à toi que je suis médecin aujourd'hui, merci de veiller sur nous tous, cette thèse t'est entièrement dédiée.

A mes parents, merci de m'avoir donné les clefs, l'équilibre, l'amour et la confiance nécessaires pour faire de la petite Jojo la personne que je suis aujourd'hui.

A mes sœurs, mes deux piliers : Jade, merci d'avoir toujours eu foi en moi (dès l'époque du petit ssssshimiste), merci pour nos nombreux délires d'enfance (Miulan et monsieur Capella) et merci de si bien prendre soin de tes petites sœurs.

Margaux, merci de m'avoir supportée en coloc' pendant mes années de concours, merci d'être ma quasi jumelle (même si je râle, j'aime bien que tu me copies), merci pour ta joie de vivre, viens vite me rejoindre à Montpel'.

A mes super beaux-frères : Willer (de Lans) et Lulu (best plot ever!), merci de compléter parfaitement la famille!

A ma Mamie adorée, merci d'être si mignonne, de sentir si bon, merci de remplir nos boîtes aux lettres depuis toujours et de nous avoir transmis ton amour de la poésie.

A Papoune et Mamoune, que l'on regrette et qui je pense auraient été très émus de me voir devenir Dr Dussart aujourd'hui.

A Alain et Nicole, merci pour votre soutien constant dans mes études : des révisions du Bac au concours de l'internat à Turriers, vous m'avez offert un cadre parfait pour réussir !

A tous les Schmi', ma super belle-famille : Francine, Pierre, Gunther et Estibi (les stars du rap), Mélissa, Potipro, tonton JM et MJ, et tous les autres, merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous !

A Charlotte, super marraine, et Olivier, super tonton : merci pour votre amour depuis toujours, et un immense merci d'avoir su si bien réunir vos neveux et nièces.

A Florence (Tata d'enfer), merci de ta présence et de ton grain de folie qui nous fait tant rire (et désolée pour la compote fraise sur les chaussettes). Merci à Bernard également.

A Ben, le parrain des trois filles Dudu, merci pour notre enfance à tes côtés, merci d'avoir rendu cultes mes phrases les plus simples (les bouteilles dans les chaussures!!) et merci pour tes meilleurs blagues (c'est pas du vrai FromFrom)!

A Rwanito, grand frère Pascal, tu mérites bien ta petite place dans la page famille, à notre coloc' marseillaise placée sous le signe du nutella et des débouchages de douche.

A mes cousins NainNain et Lancelot et nos cousinades à Pont !

Au reste de la famille Dudu (Flo, Laure, Thibaut), Gerber (Vital et Mireille) et Peix (Agathe ma cousine éloignée préférée)!

A nos anges gardiens : Delphine, Richard et Samantha.

Enfin, à celui qui mériterait que je lui écrive une centaine de thèses pour rendre compte de tout ce que je lui dois et de tout l'amour que je lui porte, mon am', mon trezbé, mon Antoine : merci tout simplement de ta présence à mes côtés, merci de solutionner le moindre de mes problèmes, merci de soutenir à 10.000% tous mes projets, même les plus fous, merci pour notre team d'Am' qui rend tout plus fort. Je t'aime à l'infini.

**A mes ami(e)s,**

A Méline, FDS et BEE en puissance, mon enfance est indissociable de la tienne. Merci de faire partie de ma vie encore 20 ans plus tard. A ton petit Noé si mignon et à Jean.

A Mégane, merci pour ces années de danse ensemble et pour ton amitié constante malgré la distance. A ton petit Alexander et à François.

A mes triplettes préférées, Johanna et Clara, merci pour les années lycée mémorables à vos côtés ! Merci pour nos audios, nos visios, nos retrouvailles marseillaises ou montpelliéraines, notre petit bout du chemin de Saint Jacques et Challah' un jour les Cinq Terres ensemble !

A mon bichon Flo, Dude, j'aurai pu te citer dans la page famille sans hésiter. Merci d'être ce que tu es, de me faire rêver avec tes folles aventures et de me faire rire comme personne.

A Mathilde (alias Bernarda), de co-tutées à co-tutrices, du projet Pérou aux scouts Arc-en-ciel, merci pour tous ces merveilleux souvenirs ensemble.

A ma Chlo, ma Dolichon, merci pour ta présence à mes côtés durant nos années d'externat, pour ta douceur, ta bienveillance et pour ton grain de folie, les Chlochlo c'est pour la vie ! A ton Alexou et au petit bébé à venir.

A mon GG, mon VP Clostri, à nos sous colles de D4, nos petits midis ensemble sur la pelouse de la fac et nos retours nocturnes à vélo en sortant du CCM, merci pour ton amitié précieuse (et merci d'être le meilleur pote de Mango 😊).

A mon Dongartus et ses vidéos youtube toujours plus improbables, merci pour ton optimisme, ta philosophie et surtout de faire attention à ce que nous ne devenons pas des monchus ! Et à Anna pour ta joie communicante et aux belles randonnées ensemble passées et à venir.

A ma Laure, ma louloute, de l'hôpital des nounours au Pérou, en passant par le Carliente, on aura vécu de belles aventures ensemble.

A ma Clairette, ma référente Queyras et ma coiffeuse attitrée (+ bigup à ta super coloc' Charlène)

Au reste de ma team d'externat : Nono J (et nos parties de bad), Popo P, Myriam, Claudine, Laurie...

A la team Pérou et notre projet à Catacaos : Coco, Mathou, Laure, Nono, Marie, Claire, Flo, Pierre et Robin !

A ma Cocoloc préférée, ma Cocorumba, à nos moments de coloc' mémorables, confinées ou non, à nos projets chorale et théâtre, à ton amour du compost, à Brenda, à Thérèse et sa tomate non emballée, à chicas del cable et Bridgerton, à l'épisode mémorable de la carte au trésor que j'ai manqué, à nos confanniversaires, à Viggo, à nos pola...merci pour tout ! (Et à Cardi A au passage 😊)

A ma team Bellevusarde : Ness, Ibou, Elena et Coco. Notre internat/coloc a été un petit cocon pour débiter l'internat sereinement. Les soirées MAPR ensemble, les bons plats d'Ibou, son martini et son peignoir, l'alarme incendie qui se déclenche, Cathy et ses torchons, les BK...vous restez ma petite famille Bellevue !

Aux dignes successeuses de la coloc' Maria Montess' : Marion, merci pour ta gentillesse et bonne humeur permanente, merci de m'avoir fait tant rire en oubliant tes chaussures de marche avant notre tour du Queyras, et Elise, merci pour ton âme vagabonde et pour le plaisir de partager ensemble nos projets de dispo !

A Olivia et Tundé, merci d'être toujours partants pour un Pincho loco ou un Times'up (art dans lequel vous excellez).

Aux autres amis de l'internat à Carémeau : Guillaume M, Kévin, Lina, Lucile et tous ceux que j'oublie...

A la team Istres : Mathilde, Lucie (+ Toutoune), Chloé (+ Quentin), Bastien, Guigui, Kathou (+ Seb). Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre groupe de toujours !

A ma team Rock adorée : Laura (+Nala), Flo, Popolice, Caro, Guillaume, Jeff, vous avez débarqué dans notre vie depuis peu mais occupez déjà une place très importante ! Merci pour votre bonne humeur, et pressée de continuer à faire plein de « sous le bras » ensemble !

Aux autres amis découverts avec plaisir via Toinou : à Iza et Jérémy (big up à nos photos à thème dans le Colorado provençal) et à la team Gaulois (les pros des Escape Game) !

## **Aux belles rencontres de l'internat,**

A la team d'internes d'oncologie montpelliéraine : Soufyan (et sa zen attitude légendaire), Stan (et nos deux semestres de choc ensemble !), Manon, Nicolas H, Karl, Julien, Nicolas M, Amandine, Pierre-Yvan (et ses mélanges de vin douteux), Camille, Maxime, Guillaume, et les p'tits jeunes : Lydia, Marion, Maureen et Alexandre.

Spéciale Kassedédi à Chloé B, merci pour notre super semestre Nîmois ensemble, on a quand même bien ri avec la breeeeeuude, et bravo pour avoir échappé à mon Covid récurrent...

Spéciale dédicace à Aurélie, merci pour ta présence au semestre dernier, trop pressée de t'avoir comme cheffe dans six mois !

A Marinette, mon interCHU champenoise préférée, merci pour nos moments restos avec miss Chivard, on t'attend dans le sud quand tu veux !

A Yoav, premier co-interne de TchoukTchouk, à nos parties de badminton avec Nath'!

Aux super jeunes chef(fe)s : Léa, Marie D, Marie V, Quentin (merci pour tes conseils précieux pour ma thèse) et Momo !

Merci à Diego et Iléana de me transmettre un peu de leur savoir en urologie, les mardis à vos côtés ont été super ce semestre ! Je suis pressée de continuer dans le monde de l'Uro à vos côtés.

Merci à Séverine, pour les consultations du vendredi qui m'ont tant appris.

Aux équipes IDE/AS/ASH du B1, de Saint Eloi, de Nîmes et du B3 : vous m'avez toutes et tous accueillie chaleureusement du début à la fin de mon parcours, c'était un réel plaisir de travailler avec vous. Merci pour votre humanité auprès des patients et votre professionnalisme.

A l'équipe médicale du B1 m'ayant vu faire mes premiers pas d'interne : Marie V, Rania, Charlotte G et Gwendoline.

A toute l'équipe médicale de Saint Eloi, et particulièrement à Pauline L et Delphine S (super voisine en prime). Je vous dis à très bientôt !

A toute l'équipe médicale de Nîmes, team bisounours, et notamment à Alice, mon maître Yogi, merci d'avoir su intégrer ces moments de joie et de paix dans notre quotidien à l'hôpital.

A mes amis hématologues : Pauline V, Laure, Charles, Julie et Nico C. Je ne garde que de bons souvenirs de mon passage au 1238 parmi vous, merci de m'avoir fait découvrir votre magnifique spécialité.

Clin d'œil à toute l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation de la Clinique du Parc. Merci pour votre bonne humeur à toute épreuve malgré les temps Covidés, merci à Pauline R d'avoir partagé ce semestre avec moi.

A toute l'équipe du B3 pour leur présence durant ce semestre : Marie A, dynamique et disponible, Quentin, super CCA, Johanna, véritable perle du B3, et Christine que le service va regretter.

A l'équipe d'hôpital de jour de l'ICM et nos lundis mouvementés.

Aux médecins marseillais qui m'ont fait découvrir et aimer la médecine.

A Eugénie, ma patiente alpha.

A tous les autres patients qui nous donnent leur confiance.

# Sommaire

---

Introduction .....	24
I. Historique de l'immunothérapie.....	24
II. Principes des inhibiteurs de points de contrôle .....	24
III. Combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle validées à l'heure actuelle.....	26
IV. Limites des points de contrôle inhibiteurs .....	26
A. Résistance primaire ou secondaire .....	26
B. Toxicité immuno-induite .....	27
Objectifs .....	31
Article 1.....	32
Combinaisons d'immunothérapies en oncologie : état de l'art et perspectives .....	32
Abstract .....	33
Introduction .....	34
I. Combinaisons d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.....	34
II. Combinaisons d'inhibiteurs et de stimulateurs de points de contrôle.....	48
III. Combinaisons avec d'autres molécules du microenvironnement.....	52
Conclusion.....	55
Références .....	57
Tableau récapitulatif des nouvelles cibles en immunothérapie.....	64
Article 2.....	65
Immune-related adverse events associated with the combination Nivolumab/Ipilimumab: description and identification of predictive factors. A retrospective multicentric study .....	65
Abstract .....	66
Introduction .....	67
Methods.....	67
Results .....	68
Discussion .....	70
Conclusion.....	73
References .....	75
Tables .....	79
Figures.....	81
Discussion .....	82
Conclusion.....	85
Bibliographie.....	87

# Introduction

---

## I. Historique de l'immunothérapie

Au cours de la dernière décennie, l'immunothérapie est devenue l'une des pierres angulaires des traitements anticancéreux avec des indications actuellement de plus en plus larges.

La découverte du lien entre système immunitaire et développement tumoral remonte à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle avec le chirurgien William Coley qui expérimente à New-York l'instillation de souches bactériennes dans des sarcomes inopérables. L'inflammation causée par l'infection locale était, dans certains cas, responsable de régression tumorale spontanée ; cette « toxine de Coley » est considérée à posteriori comme la première immunothérapie.

Dans la seconde partie du XX<sup>ème</sup> siècle, avec l'amélioration de la compréhension des mécanismes immunitaires, d'autres stratégies thérapeutiques ont vu le jour avec l'utilisation de molécules comme les interférons ou d'autres cytokines capables de stimuler les réactions immunitaires. Le rôle d'un système immunitaire défaillant dans la genèse tumorale a également été suspecté avec l'observation d'une augmentation des cas de cancers chez des patients greffés recevant un traitement immunosuppresseur (1).

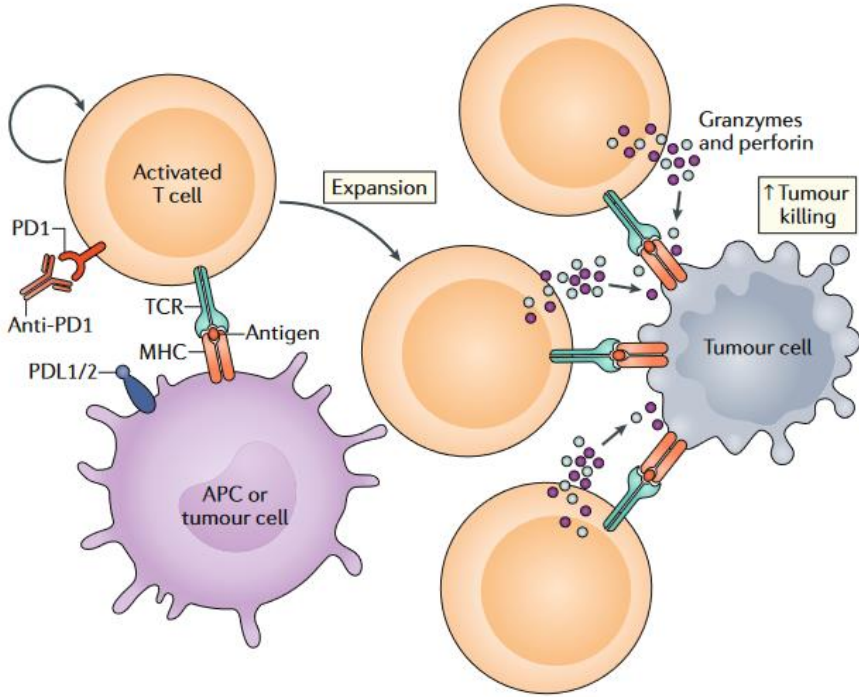
La découverte plus récente des points de contrôle immunitaires, *immune checkpoints*, tels que CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) et l'axe PD-1/PD-L1 (*programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1*) ainsi que leur blocage via des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) a projeté l'immuno-oncologie au premier plan et a valu le prix Nobel de médecine et de physiologie aux docteurs Allison et Honjo en 2018.

## II. Principes des inhibiteurs de points de contrôle

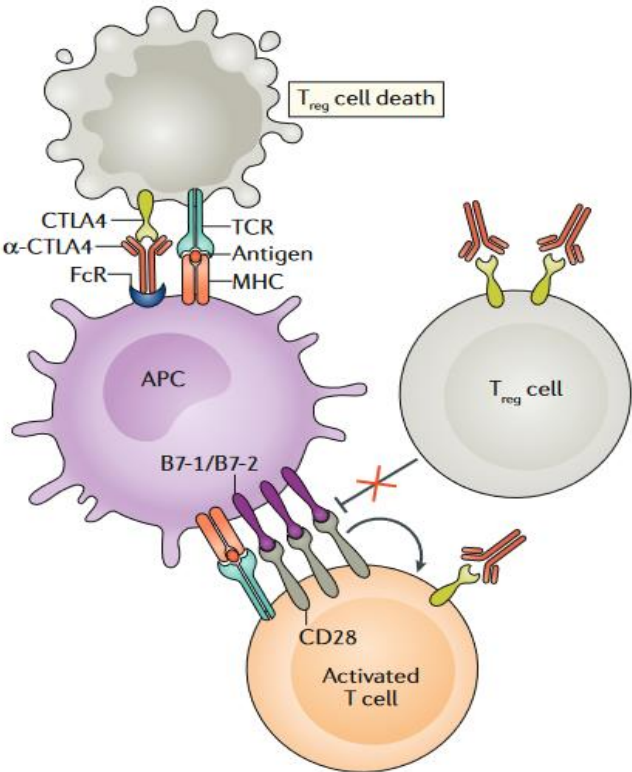
Ces points de contrôle sont des récepteurs de surface des cellules immunitaires contrôlant soit leur activation soit leur inhibition, étant ainsi responsables de la fine balance entre surveillance contre les pathogènes étrangers, dont font partie les cellules tumorales, et auto-immunité.

Les cellules tumorales possèdent la propriété d'échapper au système immunitaire en contournant ces dispositifs de contrôle via l'expression de certaines protéines. Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. Bloquer ces récepteurs négatifs de surface via des anticorps monoclonaux permet donc de restaurer une immunité antitumorale adéquate (cf Fig.1 et 2). Ainsi, les anticorps anti CLTA-4 et les anticorps anti PD(L)-1, ont vu le jour avec des résultats

spectaculaires dans des tumeurs de mauvais pronostic tels que le mélanome ou le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC).



**Fig. 1 Mécanismes de l'inhibition de l'axe PD-1**  
Référence (2)



**Fig. 2 Mécanismes de l'inhibition de CTLA-4**  
Référence (2)

### **III. Combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle validées à l'heure actuelle**

L'apparition plus récente des combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle a permis d'augmenter encore l'efficacité antitumorale dans certaines situations. L'association du nivolumab à l'ipilimumab (nivo/ipi) possède actuellement trois autorisations de mise sur le marché (AMM) avec remboursement en France : le mélanome métastatique, le carcinome rénal à cellules claires métastatique ainsi que le mésothéliome pleural non résécable.

Dans le mélanome métastatique BRAF non muté en première ligne de traitement, le bénéfice de l'association nivo/ipi par rapport à une monothérapie par nivolumab ou ipilimumab a été démontré au cours de l'étude de phase III *Checkmate 067* avec des taux de survie globale à 5 ans sans précédent de plus de 50% (3).

Dans le carcinome rénal à cellules claires en première ligne métastatique de pronostic intermédiaire ou défavorable selon la classification IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database*), l'étude de phase III *Checkmate 214* a montré la supériorité de l'association nivo/ipi par rapport au sunitinib avec des survies globales médianes non atteintes dans le bras combinaison à plus de quatre ans de recul (4).

Enfin, dans le mésothéliome pleural non résécable, le bénéfice de l'association nivo/ipi par rapport à une chimiothérapie standard de type sel de platine et pemetrexed a été démontré au cours de l'étude de phase III *Checkmate 743* avec des survies globales à deux ans de 41% versus 27% (5). L'association nivo/ipi est actuellement en cours d'évaluation dans de nombreuses autres études de phase III avec des résultats très prometteurs, notamment dans les carcinomes épidermoïdes œsophagiens métastatiques (*Checkmate 648*), les cancers colorectaux métastatiques avec instabilité microsatellitaire (MSI) (*Checkmate 8HW*) ou encore les carcinomes hépato-cellulaires métastatiques (*Checkmate 9DW*), mais ne possèdent pas, à l'heure actuelle en France, d'autorisation de mise sur le marché.

### **IV. Limites des points de contrôle inhibiteurs**

#### **A. Résistance primaire ou secondaire**

Néanmoins, malgré les améliorations des taux de survie globale sus citées, un nombre non négligeable de patients ne répondent pas aux ICI (résistance primaire) ou bien progressent secondairement (résistance secondaire) (6).

Le mécanisme de ces résistances aux ICI est encore largement débattu mais des facteurs propres à la tumeur ont été évoqués tels que le rôle crucial du microenvironnement tumoral, l'expression de

PD-L1, ou encore l'instabilité génomique (7). La possibilité d'apparition de mutations ou de perte d'expression de certaines molécules en cours de traitement par ICI semble également jouer un rôle dans l'apparition de résistances secondaires (8) (9) (10).

La nécessité de trouver des alternatives thérapeutiques pour ces patients non répondeurs implique d'élargir le répertoire des points de contrôle actuellement connus.

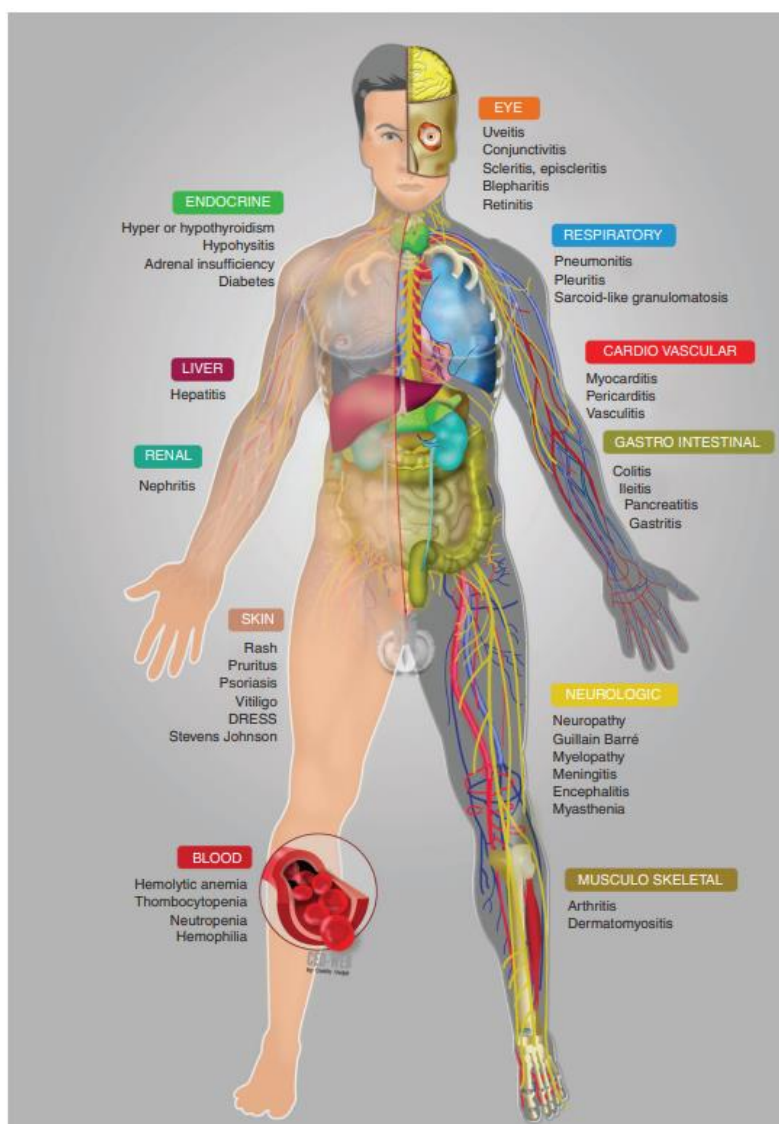
Le ciblage de points de contrôle alternatifs du système immunitaire est en cours d'évaluation avec l'utilisation d'autres co-inhibiteurs comme LAG-3, TIM-3, TIGIT ou encore BTLA. Le plus avancé actuellement est le relatlimab, un anticorps anti LAG-3, ayant montré son efficacité en association au nivolumab au cours de l'étude de phase II/III *Relativity 047* chez des patients porteurs de mélanomes en première ligne métastatique (11).

Restaurer l'immunité antitumorale via l'utilisation d'agonistes de points de contrôle stimulateurs tels que OX40, 4-1BB ou encore ICOS, semble également être une alternative intéressante.

Cibler ces nouvelles molécules pourrait, en association ou non aux ICI classiques, permettre de diminuer le nombre de patients présentant des résistances primaires ou secondaires.

## **B. Toxicité immuno-induite**

L'efficacité prometteuse de l'association d'ICI est nuancée par sa toxicité non négligeable. Effectivement, l'activation du système immunitaire est, d'un côté, le but souhaité afin de contrôler la cellule tumorale, mais également responsable d'auto-immunité. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie, communément appelés immune related adverse events (irAEs), peuvent affecter n'importe quel organe de l'organisme (cf Fig 2) et survenir à tout moment du traitement, représentant ainsi un véritable défi diagnostique et thérapeutique.



**Fig. 2 Spectre des toxicités immuno-induites**

Référence (12)

En effet, si l'apparition d'irAEs survient le plus souvent dans les trois premiers mois de traitement par ICI, elle peut survenir de façon plus tardive, même plusieurs mois après l'arrêt des traitements (13).

Chez des patients traités par combinaison d'ICI, le risque de survenue d'irAEs est largement majoré par rapport à une mono immunothérapie. En effet, les taux d'irAEs de grade  $\geq 3$  (selon la classification CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) atteignent 55% pour la combinaison nivo/ipi versus 34% et 14% pour une monothérapie par anti CTLA-4 ou anti PD-1 respectivement ; avec un taux d'arrêt de traitement en lien avec des irAEs de l'ordre de 38% (14). Les types d'irAEs les plus fréquents, quel que soit le grade, dans les combinaisons d'ICI sont les colites (44% dont 10% de grade 3-4), l'apparition d'un rash cutané (41% dont 5% de grade 3-4),

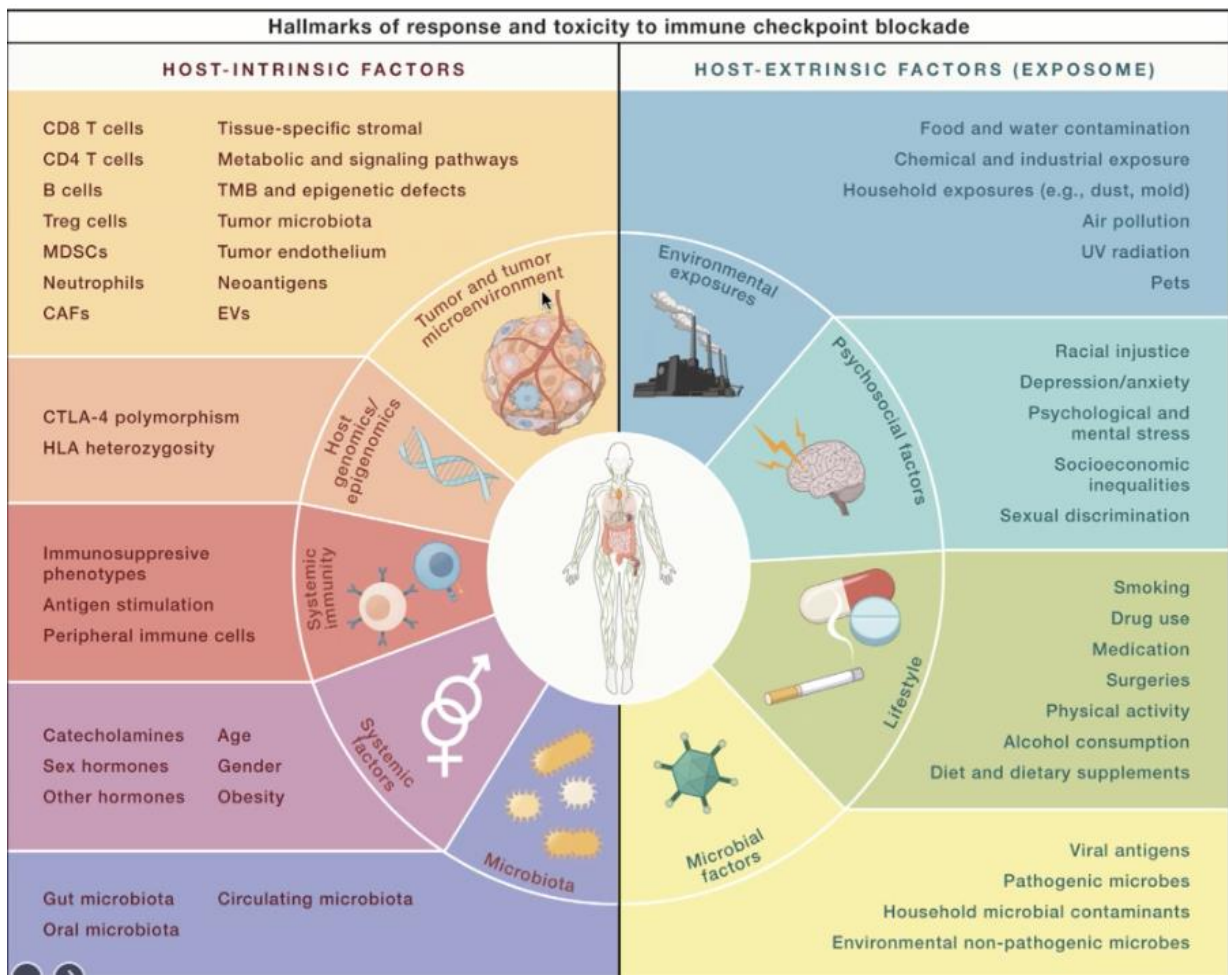
d'un prurit (34% dont 2% de grade 3-4) et enfin les hépatites (31% dont 5% de grade 3-4) (14). Le taux de décès toxiques (grade 5) pour les combinaisons d'ICI est de l'ordre de 1% (14).

Malgré leur hétérogénéité de présentation, la prise en charge des irAEs est centrée sur la corticothérapie systémique ; la plupart des irAEs régressant après plusieurs semaines de traitement. Cependant, certains irAEs plus sévères peuvent nécessiter le recours à des traitements immunosuppresseurs ou des échanges plasmatiques (13). D'autres irAEs peuvent également se chroniciser et être responsables d'une morbidité à long terme importante (diabète insulino-requérant, hypopituitarisme persistant, arthrite inflammatoire invalidante...) (15).

De par la fréquence et la morbi-mortalité potentielle des irAEs, une meilleure compréhension de leurs causes et de leurs facteurs prédictifs s'avère nécessaire. Effectivement, pouvoir prédire un risque accru de toxicité immuno-induite chez un patient pourrait avoir comme conséquence une surveillance plus intensive, une adaptation de posologie ou encore le choix d'une mono immunothérapie plutôt qu'une combinaison.

Plusieurs facteurs cliniques et biologiques prédictifs d'irAEs ont été proposés ces dernières années (cf Fig 3) : taux initiaux de lymphocytes ou d'éosinophiles, taux circulants de différentes interleukines (IL) comme IL-6 ou IL-17, certains auto-anticorps ou encore l'analyse du microbiote intestinal (16) (17). Cependant jusqu'à présent, aucun marqueur n'a prouvé de façon suffisamment robuste son lien avec la survenue d'irAEs pour pouvoir être utilisé en pratique courante de façon fiable.

De plus larges études prospectives sont nécessaires rapidement afin d'appréhender au mieux le risque d'irAEs de façon individuelle et de fournir la prise en charge la plus adaptée à chaque patient.



**Fig. 3 Facteurs de réponse et de toxicité aux ICI**

Réf : (17)

## *Objectifs*

---

L'objectif de ce travail de thèse est tout d'abord de présenter une synthèse claire des indications de combinaisons d'inhibiteurs de point de contrôle validées à l'heure actuelle en oncologie solide, avec un rappel des études phares ayant conduit à leur utilisation en pratique courante. Les nouvelles cibles émergentes, autres co-inhibiteurs ou co-stimulateurs de points de contrôle, ainsi que les différentes études en cours seront ensuite synthétisées afin d'avoir une vision, non exhaustive, du futur possible de l'immunothérapie en oncologie solide.

Dans un deuxième temps, afin de mieux appréhender la toxicité induite par les combinaisons d'ICI ainsi que ses potentiels facteurs prédictifs, ce travail présentera les résultats d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique menée sur 92 patients porteurs de mélanomes, de carcinomes rénaux ou de mésothéliomes métastatiques traités par l'association de nivolumab et ipilimumab. Cette étude s'attachera à décrire la toxicité immuno-médiée survenue chez ces patients et tentera d'émettre des hypothèses sur les facteurs cliniques ou biologiques associés à cette toxicité.

# Article 1

---

## **Combinaisons d'immunothérapies en oncologie : état de l'art et perspectives**

## **Cancer immunotherapy combinations : current practices and perspectives**

Chloé Dussart (1), Stanislas Quesada (1), Quentin Thomas (1), Ouail Benzerouale (2), Emanuel Nicolas (2, 3), Frédéric Fiteni (2,3)

1 Institut régional du cancer de Montpellier, département d'oncologie médicale, 34298 Montpellier cedex 5, France

2 CHU de Nîmes, service d'oncologie médicale, 4, rue du Professeur-Robert-Debré, 30900 Nîmes, France

3 Institut Desbrest d'Epidemiologie et de Santé Publique, INSERM UMR 1302, Université de Montpellier, 34090 Montpellier, France

Corresponding author : Frédéric Fiteni, CHU de Nîmes, service d'oncologie médicale, 4, rue du Professeur-Robert-Debré, 30900 Nîmes, France. Frederic.fiteni@chu-nime.fr

## Résumé

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients atteints de cancer. Appuyée par le succès de l'association d'anti-PD-1 (Programmed cell Death-1) et d'anti-CTLA-4 (Cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen 4) dans le mélanome notamment, la perspective de nouvelles associations d'immunothérapie paraît être une opportunité majeure d'améliorer le pronostic des patients. Dans cette revue, nous reviendrons sur les combinaisons d'ICI actuellement validées pour le traitement des tumeurs solides. Dans un second temps, nous présenterons une synthèse des cibles émergentes (*i.e.* autres ICI, co-stimulateurs et co-inhibiteurs, molécules immunomodulatrices du microenvironnement tumoral) ayant des données précliniques encourageantes et faisant actuellement l'objet d'essais cliniques.

## Abstract

T cell checkpoint blockade therapies have revolutionized treatment protocols and prognosis in patients with cancer.

Pointed out by the success of PD-1 (Programmed cell Death-1) plus CTLA-4 (Cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen 4) blockade in patients with melanoma, the perspective of new synergistic immunotherapy combinations seems to be an important opportunity to improve outcomes for patients. In this review, we will first focus on immunotherapy combinations that have shown their efficiency and that are currently approved in solid tumors. Then, we will present a summary of emerging targets with reported pre-clinical efficacy and which are currently evaluated through ongoing clinical trials. These new targets include co-inhibitory and co-stimulatory actors of the immunological synapse system and others immunomodulatory molecules in the tumor microenvironment.

**Keywords :** Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, Immunothérapie, Anti CTLA-4, Anti PD-1/L1, LAG-3, TIGIT, TIM-3, stimulateurs de points de contrôle immunitaire

## **Introduction**

La précédente décennie a été marquée par l'avènement de l'immunothérapie, au sens d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ou ICI, ayant conduit à des progrès majeurs et des changements de paradigme thérapeutique. Le rationnel des ICI est basé sur la levée d'inhibition de l'activité cytotoxique des lymphocytes T via une action sur la synapse immunologique, permettant une réponse immunitaire antitumorale. Parmi ces ICI, les anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 (Programmed cell Death Ligand-1) ont révolutionné la prise en charge de nombreuses tumeurs solides malignes et se sont imposés comme de nouveaux standards de traitement. Cependant, cette révolution s'accompagne de trois principales limites que sont l'efficacité restreinte à une partie seulement des patients, l'apparition de mécanismes de résistance conduisant à des rechutes après une réponse initiale et un nouveau spectre de toxicités immuno-induites, spécifiquement nommées immune-related adverse events (irAE) non négligeables.

La volonté d'étendre le bénéfice clinique de l'immunothérapie à une plus grande part de patients ainsi que de prévenir la résistance tumorale requiert une connaissance des mécanismes à l'œuvre concernant l'immunité antitumorale. La découverte de nouvelles cibles immunitaires, nouveaux co-inhibiteurs ou co-stimulateurs de points de contrôle immunitaires en combinaison avec les cibles déjà connues, s'avère être une étape clé pour l'amélioration de l'immunothérapie anticancéreuse.

Dans cet article, nous effectuerons en premier lieu une description des principales combinaisons d'immunothérapie dans les tumeurs solides ayant montré leur efficacité. Nous aborderons ensuite les différentes combinaisons en cours d'évaluation, impliquant le ciblage de molécules co-inhibitrices (anti LAG-3, TIGIT, TIM-3, VISTA, BTLA et B7/H3), co-activatrices (OX40, GITR, 4-1BB, ICOS, CD40) ainsi que d'autres molécules du micro-environnement tumoral (IL2, IDO, TLR).

### **I. Combinaisons d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire**

#### **A. Combinaisons anti-CTLA-4 + anti-PD-1/PD-L1**

##### **1. Mélanome de stade avancé ou métastatique**

Le bénéfice d'une double immunothérapie par nivolumab (anti-PD-1) + ipilimumab (anti-CTLA-4) a été démontré par l'étude de phase III *CheckMate 067* (1). Brièvement, 945 patients porteurs de mélanomes de stades III non résectables ou IV et non préalablement traités ont été ainsi

randomisés entre les bras nivolumab seul, nivolumab plus ipilimumab et ipilimumab seul. Le nivolumab était administré à une dose de 1 mg/kg toutes les trois semaines et l'ipilimumab à 3 mg/kg toutes les trois semaines. La survie sans progression (SSP) médiane de la combinaison d'ICI s'élevait à 11,5 mois, versus 2,9 mois pour l'ipilimumab seul (Hazard ratio (HR) 0,42; 99.5%IC 0.31-0.57;  $p < 0,001$ ) et 6,9 mois pour le nivolumab seul (HR 0,57; 99.5%IC 0.43-0.76;  $p < 0,001$ ). Fait notable, même chez les patients porteurs de tumeurs sans expression de PD-L1 (la positivité de PD-L1 étant définie par un TPS (Tumor Proportion Score) supérieur ou égal à 5%), la combinaison d'ICI était plus efficace que les deux monothérapies. En termes de toxicités, les irAEs de grades 3-4 selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) s'élevaient à 55% dans le groupe combinaison, 16,3% dans le groupe nivolumab et 27,3% dans le groupe ipilimumab (1).

La mise à jour des résultats en 2021 a montré des données en survie globale (SG) jamais observées jusqu'alors dans le mélanome, avec des SG médianes de 72,1 mois (groupe combinaison d'immunothérapie), de 36,9 mois (groupe nivolumab seul) et de 19,9 mois (groupe ipilimumab seul); par ailleurs, la médiane de survie spécifique au mélanome n'était pas atteinte (2). Ceci a donc conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) émanant de l'*European Medicines Agency* (EMA) concernant l'association nivolumab + ipilimumab en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) *BRAF* non muté, confirmé par un avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant son remboursement.

## 2. Carcinome rénal à cellules claires métastatique

L'étude de phase III *CheckMate 214* a modifié les standards thérapeutiques dans le cancer du rein à cellules claires (3). 1096 patients porteurs de carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques et non préalablement traités ont été randomisés entre l'association nivolumab 3mg/kg et ipilimumab 1mg/kg toutes les trois semaines versus une monothérapie par Sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase). A 18 mois de suivi, une SG médiane de 75% pour la double immunothérapie versus 60% pour le Sunitinib était observée (HR 0,63 ; 99.8%IC 0.44-0.89 ;  $p < 0,001$ ) dans les groupes à risque intermédiaire et élevé de la classification *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database* (IMDC). Des toxicités de grades 3/4 liés au traitement ont été observés chez 46% des patients dans le groupe combinaison et chez 63% dans le groupe Sunitinib. Après 4 ans de suivi médian, la mise à jour des résultats publiée en 2020 montrait un bénéfice maintenu concernant la SG en faveur de la combinaison (HR 0,69 ; 95% IC 0,59-0,81 ;  $p 0.013$ ), avec des taux de réponse complète de l'ordre de 10% et des durées de réponse supérieures, quel que soit le groupe IMDC (4).

L'association nivolumab + ipilimumab a ainsi obtenu l'aval des autorités ainsi que son remboursement dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires (ou comportant un contingent de cellules claires) de pronostic intermédiaire ou défavorable selon la classification IMDC.

Les très récents résultats préliminaires de l'étude de phase III *COSMIC-313* laissent suggérer l'intérêt d'une adjonction du cabozantinib à cette combinaison. En effet, en comparant le rajout du cabozantinib (versus placebo) à la combinaison nivolumab + ipilimumab chez des patients porteurs de carcinomes rénaux à cellules claires de risques IMDC intermédiaires ou défavorables en première ligne de traitement, une diminution du risque de progression de 27% a été (HR 0,73 ; 95%IC 0,57-0,94 ; p = 0,01). A l'heure actuelle, les données en SG ne sont pas assez matures pour en faire ressortir un bénéfice.

### 3. Mésothéliome pleural non résécable

L'étude de phase III *CheckMate 743* a démontré les bénéfices de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à une chimiothérapie standard (sel de platine et pemetrexed) chez des patients porteurs de mésothéliome pleural non résécable en première ligne thérapeutique (5). 605 patients étaient randomisés entre l'association du nivolumab (3mg/kg toutes les deux semaines) et l'ipilimumab (1mg/kg toutes les six semaines) versus une chimiothérapie à base de sels de platine et de Pemetrexed. Les données de SG à 2 ans étaient de 41% (groupe nivolumab + ipilimumab) versus 27% (groupe chimiothérapie) (HR 0,74 ; 96.6%IC 0.6-0.91 ; p=0,002). Ceci a amené à l'AMM et au remboursement de cette association en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable.

### 4. Cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique sans mutation *EGFR* ni translocation *ALK*

En 2019, l'étude de phase III *CheckMate 227* montrait un bénéfice de l'association nivolumab (3mg/kg toutes les deux semaines) et ipilimumab (1 mg/kg toutes les six semaines) par rapport à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients porteurs de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sans addiction oncogénique de stade avancé en première ligne thérapeutique (6). Chez les 583 patients randomisés dans le groupe double immunothérapie, la SG médiane était de 17,1 mois alors qu'elle était de 13,9 mois chez les 583

patients ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle. Le bénéfice était également retrouvé dans la population de patients avec expression de PD-L1 de moins de 1%.

En 2021, les résultats de l'étude *CheckMate 9LA* démontraient que ce bénéfice de la combinaison d'ICI était également retrouvé en association avec deux cycles de chimiothérapie, avec une SG médiane de 15,6 mois (groupe expérimental) versus 10,9 mois (groupe chimiothérapie seule) (HR 0,66 ; 95%IC 0,55-0,80 ;  $p < 0.001$ ) (7).

Les taux d'effets indésirables liés aux traitements de grades 3/4 étaient de 48% (groupe immunothérapie/chimiothérapie) versus 38% (groupe chimiothérapie seule). Les taux de décès liés au traitement étaient de 2% dans les deux groupes.

Ceci a conduit au positionnement (via un feu vert de l'EMA) de l'association nivolumab + ipilimumab en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante d'*EGFR*, ni de translocation *ALK*. Cependant, le remboursement en France n'est actuellement pas obtenu, le bras comparateur de ces deux études étant une chimiothérapie seule, il ne correspond pas au traitement standard actuel (chimiothérapie + immunothérapie).

## 5. Carcinome hépato-cellulaire

En 2020, l'étude de phase I/II *CheckMate 040* a évalué l'efficacité et le profil de tolérance de différents schémas d'administration de l'association du nivolumab à l'ipilimumab chez des patients porteurs de carcinomes hépato-cellulaires avancés préalablement traités par Sorafenib (8). Le taux de réponse était de 32% pour le bras A (4 cures de Nivolumab 1 mg/kg Ipilimumab 3 mg/kg toutes les trois semaines suivies de Nivolumab d'entretien 240mg tous les 15 jours), 27% pour le bras B (4 cures de Nivolumab 3 mg/kg Ipilimumab 1mg/kg toutes les trois semaines suivi de Nivolumab d'entretien 240mg tous les 15 jours) et de 29% pour le bras C (Nivolumab 3mg/kg toutes les deux semaines Ipilimumab 1 mg/kg toutes les six semaines). Le schéma A s'est révélé plus toxique avec des taux d'effets secondaires liés au traitement de grades 3/4 de 53% (versus 29% et 31% dans les groupes B et C, respectivement). Au regard de ces résultats, l'association nivolumab + ipilimumab selon le schéma d'administration du bras A a reçu une AMM accélérée aux Etats-unis d'Amérique via la *Food and Drug Administration* (FDA).

L'étude de phase III *Checkmate 9DW* comparant l'association Nivolumab Ipilimumab par rapport à un traitement standard (Sorafenib ou Lenvatinib) en première ligne de traitement est actuellement en cours.

En janvier 2022, l'étude randomisée de phase III *HIMALAYA* démontrait un net bénéfice en SG de l'association durvalumab (anti-PD-L1) et tremelimumab (anti-CTLA-4) chez 1171 patients porteurs de carcinomes hépato-cellulaires non résecables ou métastatiques en première ligne thérapeutique. La survie à trois ans était de 30,7% dans le groupe durvalumab/tremelimumab versus 24,7% dans le groupe durvalumab seul et 20,2% dans le groupe sorafenib (9). Des effets secondaires de grades 3/4 liés aux traitements étaient rapportés chez 25,8% (double immunothérapie), 12,9% (durvalumab) et 36,9% (sorafenib). La combinaison ne possède pas, à l'heure actuelle, d'AMM dans cette indication.

## 6. Carcinome œsophagien

L'essai de phase III *CheckMate 648*, ayant évalué le bénéfice de l'association nivolumab (3mg/kg toutes les deux semaines) plus ipilimumab (1mg/kg toutes les six semaines) par rapport à une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine et cisplatine chez des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes œsophagiens non résecables ou métastatiques a rapporté des résultats très prometteurs (10) (11). Chez les 325 patients randomisés dans le bras expérimental, la SG médiane était de 12,7 mois versus 10,7 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,78; 98.2%IC 0.62-0.98 ; p=0,01). En termes de tolérance, le taux d'effets secondaires de grades 3/4 était de 32% pour l'association d'immunothérapie et de 36% pour le groupe chimiothérapie. En dépit d'un aval de la FDA et de l'EMA, la combinaison nivolumab + ipilimumab ne bénéficie pas actuellement du remboursement en France (demande à l'étude à l'heure actuelle) pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du carcinome épidermoïde œsophagien avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil  $\geq 1$  %.

## 7. Cancer colorectal

En janvier 2018, l'étude de phase II *CheckMate 142* a démontré d'importants taux de réponse pour l'association nivolumab (3mg/kg) plus ipilimumab (1 mg/kg) toutes les 3 semaines pendant 4 cures suivie d'une maintenance par nivolumab (3 mg/kg toutes les deux semaines) chez des patients porteurs de cancers colorectaux métastatiques avec instabilité microsatellitaire (MSI) et préalablement traités (12). En effet, les taux de SG atteignaient 87% à 9 mois et 85% à 12 mois. L'actualisation récente des résultats à 4 ans montrait un taux de SSP de 53% et de SG de 70,5%, les médianes n'étant pas atteintes (13). La double immunothérapie semble donc être un traitement prometteur dans les cancers colorectaux MSI. Afin de confirmer ces résultats, l'étude de phase III *Checkmate 8HW (NCT04008030)* comparant l'association nivolumab + ipilimumab (versus deux

bras comparateurs : nivolumab seul ou chimiothérapie standard +/- thérapie ciblée) est actuellement en cours de recrutement.

#### 8. Carcinome urothélial de vessie

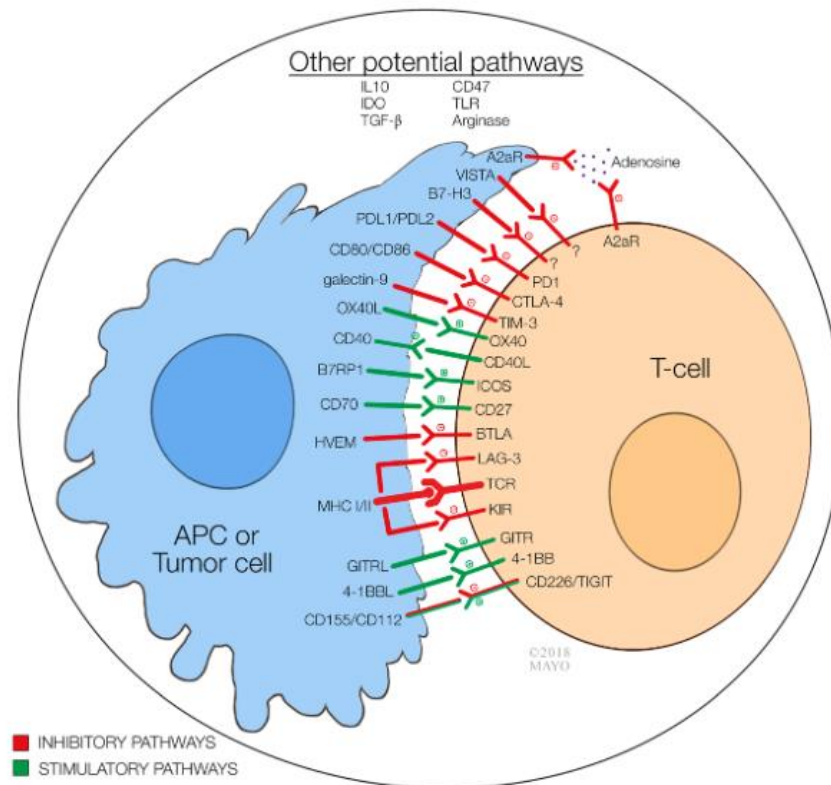
En 2019, l'étude multi-cohortes de phase I/II *CheckMate 032* ayant évalué la combinaison nivolumab + ipilimumab selon différents schémas d'administration, comportait une cohorte de carcinomes urothéliaux de vessie localement avancés ou métastatiques préalablement traités par chimiothérapie à base de sels de platine (14). Sur les 196 patients traités par double immunothérapie, le taux de réponse variait de 26.9% à 38% selon la posologie et la durée moyenne de réponse était de plus de 22 mois dans les différents bras. L'étude de phase III *CheckMate 901* (*NCT03036098*), comparant à une chimiothérapie standard quatre cures de Nivolumab (1mg/kg) plus Ipilimumab (3 mg/kg) selon un rythme J1=J21 et suivie d'un entretien par nivolumab (480mg toutes les 4 semaines), est actuellement en cours.

#### 9. Anticorps bi spécifiques anti PD-1 et CTLA-4

Dans le but de diminuer la toxicité et d'améliorer la réponse tumorale, des anticorps monoclonaux bispécifiques ciblant à la fois PD-1 et CTLA-4 ont vu le jour, incluant notamment la molécule MEDI5752, présentant des données pré-cliniques intéressantes (15) (16). En effet, celle-ci a été testée au cours de l'étude de phase I *NCT03530397* chez des patients avec différentes tumeurs solides. Les résultats préliminaires portant sur un sous-groupe de 46 patients avec cancers rénaux à cellules claires métastatiques naïfs d'immunothérapie étaient prometteurs avec un taux de réponse objective de l'ordre de 58% chez les patients en première ligne thérapeutique et un taux de contrôle tumoral de 91% (17).

CTLA-4, PD-1 et PD-L1 sont les points de contrôle de la réponse immunitaire les plus étudiés en oncologie solide et leur inhibition est actuellement utilisée dans de nombreux types de tumeurs solides avec des bénéfices cliniques pouvant être durables.

L'addition de thérapies ciblant une plus vaste gamme de points de contrôle immunitaires (cf figure 1) semble pouvoir améliorer les pronostics.



**Figure 1. Interactions entre cellule tumorale et cellule T**

Référence image : (18)

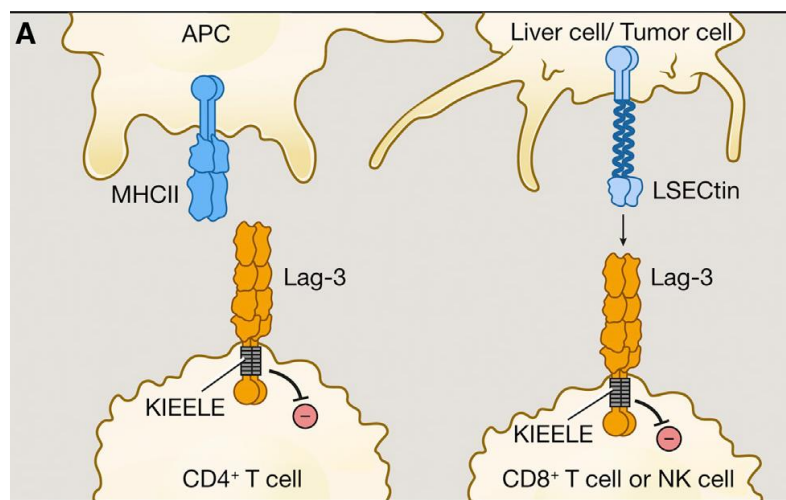
## B. Combinaisons anti-LAG3 + anti-PD-1/PD-L1

### 1. Mécanisme d'action de LAG-3

Identifiée en 1990, la protéine transmembranaire *Lymphocyte activation gene-3* (LAG-3) appartient à la famille des immunoglobulines (19). LAG-3 est exprimé par les lymphocytes B, les lymphocytes *natural killers*, les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les lymphocytes T activés où il agit comme un régulateur négatif des fonctions cellulaires T (cf Fig.2). Plusieurs de ses ligands ont été identifiés, tels que comme le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II, le *fibrinogen-like protein 1* (FGL-1), le *liver sinusoidal endothelial cell lectin* (LSEctin – exprimé par les hépatocytes mais également par de nombreuses tumeurs), la galectine-3 ou encore les *alpha-synuclein fibrils*. LAG-3 est très proche dans sa structure de CD4 et présente même une plus grande affinité pour le CMH de type II que CD4.

LAG-3 est exprimé à la surface cellulaire après une stimulation antigénique prolongée (comme par exemple dans les infections chroniques ou les pathologies tumorales) et aboutit au phénomène d'épuisement lymphocytaire T (ou *exhausted T cells*), conduisant à atténuer la réponse

immunitaire antitumorale. En effet, les *exhausted T cells* sont caractérisées par des dysfonctions dans leur capacité à proliférer, dans la production de cytokines et dans les phénomènes de cytotoxicité (19). Le mode d'action de LAG-3 et son lien avec les cellules T régulatrices a ainsi fait suspecter un impact sur l'auto-immunité, les pathologies tumorales ou les infections virales chroniques via la modulation de LAG-3. De façon intéressante, alors que le blocage de LAG-3 de façon isolée ne semble pas apporter beaucoup de bénéfice, LAG-3 et PD-1 semblent agir de manière synergique pour contrôler l'homéostasie immunitaire comme le suggèrent certaines études précliniques (20) (21).



**Figure 2. Mode d'action de LAG-3**

Référence image (22)

## 2. Inhibiteurs de point de contrôle anti LAG-3 en cours de développement

### **Relatlimab**

Plusieurs anticorps ciblant LAG-3 sont actuellement en développement, le plus avancé étant le relatlimab dont le mode d'action est de bloquer l'interaction de LAG-3 avec le CMH de type II. L'étude de phase II/III *RELATIVITY 047* publiée en 2021 a comparé l'association du relatlimab et du nivolumab (respectivement 160mg et 480mg toutes les quatre semaines) versus le nivolumab seul (480mg toutes les quatre semaines) chez 714 patients avec un mélanome avancé non traité (23).

Une nette amélioration de la SSP a été rapportée dans le bras expérimental avec un taux de SSP à un an de 47,7% (95%IC 41,8-53,2) versus 36% (95%IC 30,5-41,6) dans le bras nivolumab seul (HR 0,75 ; 95%IC 0,6-0,9 ; p = 0,0055) ; ce bénéfice était par ailleurs retrouvé dans tous les sous-groupes stratifiés selon le niveau d'expression de LAG-3 ( $\geq 1$  or  $< 1\%$ ). Le profil de tolérance était

moins bon dans le bras combinaison avec 18,9% d'effets indésirables de grade 3-4 versus 9,7% pour le nivolumab seul ; notons les 5 cas de myocardite rapportés dans le bras combinaison.

Devant ces résultats très encourageants, l'association relatlimab + nivolumab a récemment été évaluée en situation néo-adjuvante dans une étude de phase II (*NCT02519322*) (24). Chez 29 patients porteurs d'un mélanome de stade IIIB/IV résecable, une évaluation du taux de réponse histologique au moment de la chirurgie était effectuée et ce après deux cures de cette combinaison. En adjuvant, cette combinaison d'immunothérapie était poursuivie toutes les quatre semaines pour une durée de 10 mois. Le taux de réponse histologique complète était de 59%, avec un taux d'effets indésirables de grade 3-4 de l'ordre de 26%.

De nombreux anticorps bispécifiques ciblant LAG-3 et PD-1 font actuellement l'objet d'études de phase I ou II avec des résultats préliminaires encourageants ; citons par exemple le tebotelimab (*NCT03219268*) (25).

### **C. Combinaison anti-TIGIT et anti-PD-1/PD-L1**

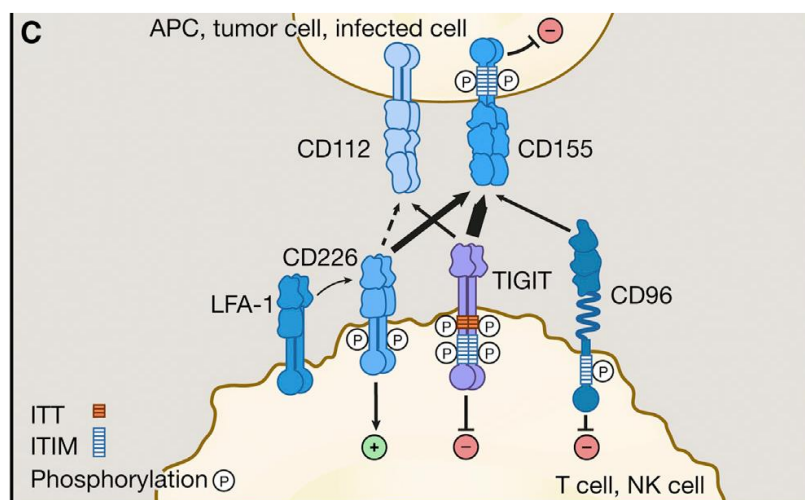
#### **1. Mécanisme d'action de TIGIT**

La protéine *T cell ImmunoGlobulin and ITIM domain* (TIGIT - aussi connue sous le nom VSTM3 ou WUCAM) est un récepteur de la famille des immunoglobulines spécifiquement exprimée par les cellules immunitaires où elle joue un rôle de co-inhibiteur (cf Fig. 3). Sa partie cytoplasmique contient deux motifs : le premier ITIM ( pour *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif*) inhibe la production d'interleukine 12 et induit la production d'interleukine 10, deux chimiokines anti-inflammatoires (26).

Le second motif, ITT-like (pour *Immunoglobulin Tail Tyrosine*), permet de recruter des cytokines capables de limiter la production de NF- $\kappa$ B (pour *Nuclear Factor  $\kappa$ B*) qui est un acteur clé anti-apoptotique. La phosphorylation d'une tyrosine d'un de ces deux motifs suffit à activer la transduction et l'activité inhibitrice de TIGIT (26).

TIGIT est exprimé par les cellules T activées, les cellules NK, les cellules T mémoires et une partie des cellules T régulatrices comme les cellules folliculaires T *helper* (27). TIGIT se lie à deux ligands différents (CD155 et CD112) qui sont exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, des cellules T et d'un certain nombre d'autres cellules incluant les cellules tumorales (28). TIGIT est largement exprimé au niveau des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) et d'un certain nombre de cellules tumorales, notamment dans le mélanome (29). De façon intéressante, TIGIT semble agir de manière synergique avec d'autres co-inhibiteurs que PD-1 tel que Tim-3

(30), avec là aussi la perspective d'un co-blocage permettant une meilleure immunité anti-tumorale.



**Figure 3. Mode d'action de TIGIT.**

Référence image : (22)

## 2. Inhibiteurs de point de contrôle anti-TIGIT en cours de développement

### a. **Vibostolimab**

Dans l'étude de phase I *NCT02964013*, la sécurité d'emploi et l'efficacité du vibostolimab étaient évaluées en monothérapie ou en combinaison avec le pembrolizumab (anti PD-1) chez des patients avec des tumeurs solides avancées et lourdement prétraités (incluant notamment des cancers bronchiques non à petites cellules) (31). Le vibostolimab a démontré un profil de sécurité tout à fait satisfaisant avec des effets secondaires liés au traitement de grades 3-4 de 9% dans le groupe monothérapie et de 17% dans le groupe combinaison. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la fatigue, un rash cutané ou un prurit (31). Le taux de réponse objective était de 0% avec la monothérapie et de 7% avec la combinaison. Dans la seconde partie de cette étude, se restreignant aux patients avec des tumeurs bronchiques non à petites cellules, l'activité antitumorale de la combinaison vibostolimab + pembrolizumab était d'autant plus prometteuse dans la population naïve d'ICI, puisque des taux de réponse objective de 26% étaient observés, indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 (31).

D'autres études sont actuellement en cours concernant cette combinaison vibostolimab + pembrolizumab, notamment une phase III (*NCT04738487*) évaluant une co-formulation du Vibostolimab avec du Pembrolizumab (MK-7684A).

### b. **Tiragolumab**

*CITYSCAPE* est une étude de phase II randomisée en double aveugle ayant évalué l'atezolizumab plus ou moins associé au tiragolumab (versus placebo) en première ligne de traitement chez des patients avec carcinomes bronchiques non à petites cellules localement avancés ou métastatiques avec un niveau d'expression de PD-L1  $\geq 1\%$  (évaluation selon le *tumor proportion score*) (32) (33). Sur les 135 patients randomisés, l'amélioration de la SSP était assez nette avec une médiane à 5,4 versus 3,6 mois (HR 0,57 95% IC 0,37-0,90, p = 0,015) pour les groupes expérimental et contrôle, respectivement. Des effets secondaires de grades 3-4 liés aux traitements ont été rapportés chez 19,1% (groupe contrôle) et chez 14,9% (groupe expérimental) des patients.

En dépit de la négativité de l'essai *Skyscraper 02* (NCT04256421) ayant testé l'ajout du tiragolumab à l'atezolizumab en sus de la chimiothérapie standard chez des patients avec des cancers bronchiques à petites cellules avancés, le tiragolumab est actuellement en cours d'étude dans l'essai de phase III *Skyscraper 03* (NCT 04513925) en association à l'atezolizumab versus le durvalumab chez des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stades III localement avancés et non résécables et n'ayant pas progressé après une radio-chimiothérapie concomitante à base de sels de platine, le durvalumab étant le traitement standard dans cette indication (34).

D'autres études de phase II ou III testant la combinaison tiragolumab + atezolizumab dans d'autres localisations tumorales sont à l'œuvre ; citons notamment les carcinomes épidermoïdes œsophagiens (NCT04543617) et les carcinomes épidermoïdes ORL (NCT04665843).

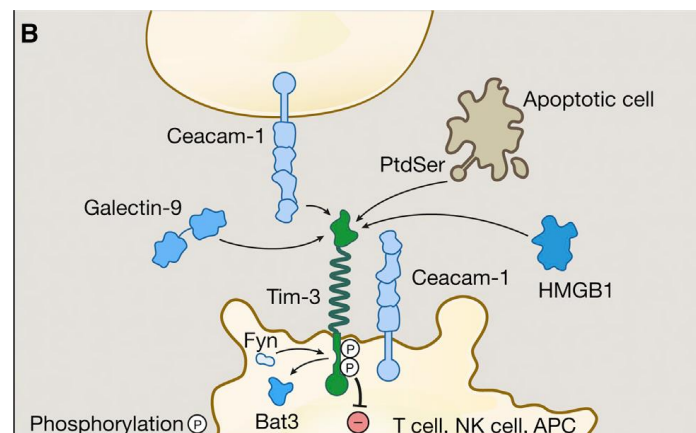
#### **D. Combinaison anti-TIM3 et anti-PD-1/PD-L1**

##### **1. Mécanisme d'action de TIM3**

La protéine *T Cell Immunoglobulin domain and mucin domain-3* (TIM3) est un régulateur négatif de la réponse immunitaire exprimé à la surface des lymphocytes T (cytotoxiques, *helper* de type 1, régulatrices), des cellules dendritiques, des NK et des monocytes. TIM-3 possède plusieurs ligands, certains solubles comme la Galectine 9 ou l'HMGB1 (pour *High mobility group protein B1*), d'autres de surface comme CEACAM-1 (*carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1*) ou PTDSER (*Phosphatidylserine*). L'interaction de TIM-3 avec l'un de ses ligands permet la dissociation de BAT3, une molécule située sur la partie cytoplasmique de TIM-3, et ainsi la liaison de FYN libérant les fonctions inhibitrices de TIM-3, ce qui va réduire la production de cytokines ou la prolifération cellulaire (cf Fig. 4) (22).

Ces dernières années, le rôle de TIM-3 a été mis en avant dans la dysfonction cellulaire T observée au cours des infections virales chroniques et des pathologies cancéreuses (35). En 2012, une étude

a révélé que l'expression de TIM-3 sur les lymphocytes T CD4+ dans les tumeurs bronchiques était corrélée avec des facteurs de mauvais pronostic tels que l'atteinte ganglionnaire ou les stades avancés (36).



**Figure 4. Mode d'action de TIM3**

Référence image : (35)

## 2. Inhibiteurs de point de contrôle anti-TIM 3 en cours de développement

### a. Sabatolimab

L'étude de phase I/II *NCT02608268* a étudié la sécurité et l'efficacité du sabatolimab, en association ou non avec le spartalizumab (un anti PD-1), chez des patients porteurs de tumeurs solides avancées, incluant notamment des carcinomes ovariens et colorectaux (37). L'association des deux molécules était bien tolérée avec comme effet secondaire le plus fréquent une fatigue (9% pour le sabatolimab ; 15% pour l'association). La combinaison sabatolimab + spartalizumab montrait des signes d'activité antitumorale avec une réponse partielle observée chez 6% des patients (37).

### b. Cobolimab

L'étude de phase II/III *COSTAR Lung (NCT04655976)* actuellement en cours de recrutement compare l'adjonction du cobolimab à la combinaison dostarlimab (un anti PD-1) + docétaxel chez des patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules avancés ayant progressé après une première ligne de traitement.

## E. Combinaison Anti-VISTA et anti-PD-1/PD-L1

### 1. Mécanisme d'action de VISTA

La protéine transmembranaire *V-domain immunoglobulin Suppressor of T cell Activation* (VISTA) est présente de façon naturelle sur les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène, avec une très forte affinité pour les cellules myéloïdes. Elle possède un domaine IgV possédant une très forte homologie avec PD-L1, d'où son autre nom PD1H (PD1 Homolog) (38). VISTA a été identifiée comme un récepteur permettant une suppression de la réponse cellulaire T. Elle est fréquemment exprimée dans certains cancers comme les adénocarcinomes prostatiques, les carcinomes bronchiques non à petites cellules, les cancers colo-rectaux et est associée à l'infiltration lymphocytaire tumorale ainsi qu'à l'expression de PD-L1 (39). Son expression est peu retrouvée sur les cellules tumorales elles-mêmes mais plutôt sur les lymphocytes péritumoraux.

## 2. Inhibiteurs de point de contrôle anti-VISTA en cours de développement

HMBD-002, un anticorps monoclonal ciblant VISTA, est en cours d'évaluation (associé ou non au pembrolizumab) dans une étude de phase I/II (*NCT05082610*) chez des patients porteurs de cancers solides avancés et prétraités.

## **F. Combinaison Anti-BTLA et anti-PD-1/PD-L1**

### 1. Mécanisme d'action de BTLA

La protéine *B and T Lymphocyte Attenuator* (BTLA) est un autre corécepteur inhibiteur important exprimé par les lymphocytes B et T, appartenant à la famille des récepteurs CD-28 et partageant des similarités avec PD-1 et CTLA-4 (39). Son ligand HVEM (pour *Herpes Virus Entry Mediator*) est exprimé par de nombreuses cellules, tumorales ou saines (notamment pulmonaires, rénales ou encore hépatiques). BTLA possède un motif ITIM dont la phosphorylation induit la baisse de la prolifération cellulaire ainsi qu'une production cytokinique (40). Une forte expression de HVEM par les cellules tumorales a par ailleurs été associée à un pronostic péjoratif (41).

### 2. Inhibiteurs de point de contrôle anti-BTLA en cours de développement

Les anti-BTLA sont actuellement en cours de phase I, notamment le TAB004 (*NCT04137900*) et le JS004 (*NCT05427396*), en monothérapie et en association au toripalimab (un anti-PD-1) chez des sujets atteints de tumeurs malignes avancées.

## **G. Combinaison Anti B7-H3 (CD 276) et anti-PD-1/PD-L1**

### **1. Mécanisme d'action de B7-H3**

La protéine transmembranaire B7-H3 appartient à la grande famille B7 et est exprimée de façon ubiquitaire par les cellules de l'organisme. Son expression est induite à la surface des cellules immunitaires, notamment des cellules présentatrices d'antigène. Initialement, B7-H3 avait été identifié comme un co-stimulateur de la réponse immunitaire mais la plupart des études récentes suggère son rôle inhibiteur de la réponse cellulaire T (42). Jusqu'alors, les mécanismes moléculaires exacts de l'implication de B7-H3 dans la co-inhibition cellulaire restent peu clairs, ainsi que la caractérisation de son ou ses récepteur(s). B7-H3 est surexprimé par de nombreuses tumeurs malignes, comme le mélanome, les leucémies ou encore les adénocarcinomes mammaires, pancréatiques ou prostatiques (43).

### **2. Inhibiteurs de point de contrôle anti B7-H3 en développement**

L'**enoblituzumab**, un anticorps monoclonal anti B7-H3 humanisé, a fait l'objet d'une étude de phase I/II, en association avec le Pembrolizumab chez 133 patients porteurs de CBNPC préalablement traités ou non par ICI, de carcinomes épidermoïdes ORL (naïfs d'ICI), de carcinomes urothéliaux et de mélanomes (préalablement traités par ICI). L'activité antitumorale était prometteuse avec un taux de réponse objective de 36% chez les patients porteurs de CBNPC naïfs d'immunothérapie et de 33% chez les patients avec tumeurs ORL (44). Concernant la tolérance, 28,6% des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus avec principalement des réactions lors de la perfusion (6,8%) et une augmentation de la lipasémie (6%). D'autres études portant sur l'Enoblituzumab s'avèreraient nécessaires pour confirmer ces premiers résultats encourageants.

De façon opposée aux points de contrôle négatifs du système immunitaire, certaines molécules co-stimulatrices peuvent augmenter les réponses immunologiques lors de la rencontre avec un antigène du non-soi. La cellule tumorale possède des propriétés permettant d'inhiber ces molécules afin de promouvoir la tumorigenèse. Essayer de restaurer ces mécanismes positifs via l'utilisation d'agonistes de ces points de contrôle stimulateurs est un nouveau challenge en oncologie.

## II. Combinaisons d'inhibiteurs et de stimulateurs de points de contrôle

### A. OX40 et anti CTLA-4 ou PD-1/PD-L1

#### 1. Mécanismes d'action

La protéine transmembranaire OX40, autrement connue sous les noms de *Tumor necrosis factor receptor superfamily 4* (TNFRSF4) ou de CD134 appartient à la famille des TNF récepteurs. Elle est exprimée de façon prédominante par les cellules T. La fixation de son ligand OX40-L permet l'expansion et la survie des cellules T CD4+ et CD8+ via l'expression de protéines anti-apoptotiques (telles que Bcl-2, Bcl-xl) et de protéines impliquées dans la progression du cycle cellulaire (comme la survivine).

#### 2. Activateurs de point de contrôle d'OX40 en cours de développement

MOXR0916 (*NCT02410512*) et GSK998 (*NCT02528357*) sont deux agonistes d'OX40 évalués via des études de phase I en association avec l'atezolizumab et le pembrolizumab respectivement, chez des patients avec tumeurs solides avancées préalablement traitées (45) (46). Le profil de tolérance était similaire avec principalement des effets secondaires de grade 1 (principalement : diarrhée, fatigue et nausées).

En 2020, un double *case report* laissait suggérer un bénéfice de l'administration séquentielle de co-stimulateurs puis d'ICI (47). Ainsi, chez deux patientes porteuses de carcinomes ovariens avancés, un agoniste d'OX40 (INCAGN01949) était administré puis la combinaison nivolumab + ipilimumab était introduite à la progression. Les deux patientes ont présenté des réponses durables (23 et 33 mois). Plusieurs autres études de phase I évaluent actuellement des agonistes d'OX40 comme l'ES102 (*NCT04991506*) en association à un ICI.

### B. GITR et anti-PD-1/PD-L1

#### 1. Mécanisme d'action de GITR

La protéine de surface *Glucocorticoid Induced TNFR-related protein* (GITR) est exprimée de façon constitutive sur les cellules T régulatrices (Tregs) et à un moindre niveau sur les cellules T naïves et mémoires (48). Son ligand GITRL est exprimé de façon prédominante par les cellules

présentatrices d'antigène (APCs) comme les cellules dendritiques ou les macrophages. Sa fixation sur GITR induit une amplification de la réponse cellulaire T via la production d'interleukine 2 et d'interféron gamma, et en inhibant l'activité des lymphocytes T régulateurs (49).

## 2. Activateurs de point de contrôle GITR en cours de développement

Jusqu'alors, les résultats des premières études avec des activateurs de GITR se sont avérées limités. Par exemple, le BMS-986156 a été testé dans une étude de phase I/IIa (*NCT02598960*) seul ou en association au nivolumab, chez des patients porteurs de tumeurs solides avancées (50). L'association d'immunothérapie ne permettait pas de gain d'activité antitumorale, les taux de réponses chez les patients recevant la combinaison variant (entre 0 et 11.1%). De façon similaire, le MK-1248 (*NCT02553499*), montrait une activité antitumorale limitée en association au pembrolizumab avec un taux de réponse de 18% (51). D'autres molécules sont actuellement en cours d'essai de phase I, le REGN6569 (*NCT04465487*) et le TRX518 (*NCT02628574*), en association respectivement au cemiplimab (un anti-PD1) ou au pembrolizumab chez des patients avec des tumeurs solides avancées.

## C. 4-1BB et anti CTLA-4 ou PD-1/PD-L1

### 1. Mécanismes d'action

La protéine 4-1BB (autrement connue sous le nom de CD137), appartenant à la famille des récepteurs TNF, est un récepteur inductible exprimé par les cellules T, NK et les CPA. La fixation DE son ligand principal 4-1BBL renforce l'activation des populations cellulaires T (52). Un certain nombre de tumeurs solides comme les carcinomes hépatocellulaires ou les adénocarcinomes ovariens présentent une surexpression de 4-1BB au niveau des (TILs) (53). Le rationnel thérapeutique des agonistes de 4-1BB est renforcé par son utilisation dans les CAR-T cells en hématologie (54).

### 2. Activateurs de point de contrôle 4-1BB en cours de développement

L'**urelumab**, en monothérapie a été testé dans une étude de phase I (*NCT00309023*) en 2008 portant sur 83 patients porteurs de mélanomes, de cancers ovariens, prostatiques et de carcinomes

rénaux à cellules claires (55). Trois réponses partielles ont été observées mais une toxicité hépatique importante a été notée, avec notamment deux décès toxiques.

Inversement, la combinaison d'urelumab et de nivolumab a montré dans une étude de phase I/II (*NCT03792724*) des résultats encourageants en terme d'efficacité chez 46 patients porteurs de mélanome avec un taux de réponse objective de 50%, quel que soit le statut PD-L1 (56). Sur la population totale de 138 patients inclus, il n'a pas été observé de toxicité supplémentaire par rapport à la monothérapie par nivolumab avec 17% des patients ayant présenté des effets secondaires de grade 3-4.

L'**utomilumab** a démontré un profil de tolérance satisfaisant en phase I (*NCT01307267*) et est en cours d'étude en combinaison avec l'Avelumab (anti PD-L1) et le Mogamulizumab (anti CCR4) (57).

Des anticorps bi-spécifiques (*e.g.* MCLA-145 : anti PD-L1 et CD137) ou tri-spécifiques (*e.g.* NM21-1480 : anti-PD-L1/anti-4-1BB/anti-HSA (Human Serum Albumin)) sont également en évaluation dans des études de phase I/II (respectivement *NCT03922204* et *NCT04442126*), chez des patients adultes avec tumeurs solides avancées.

## D. ICOS et anti PD-1/PD-L1

### 1. Mécanisme d'action d'ICOS

Le récepteur *Inducible T-cell Costimulator* (ICOS), appartenant à la famille CD28 est exprimé de façon constitutive à la surface des cellules T activées (58). Après liaison avec son ligand ICOS-L exprimé par les CPA, ICOS stimule les réactions Th1 et Th2 via la production de cytokines pro-inflammatoires (59).

### 2. Activateurs de point de contrôle ICOS en cours de développement

Le **vopratelimab** (JTX-2011) a été testé seul ou en combinaison au nivolumab dans l'étude de phase I *ICONIC* (*NCT02904226*), chez des patients avec des tumeurs solides avancées (60).

48% des patients traités ont présenté des effets secondaires liés au traitement de grades 3-4 avec principalement une hyponatrémie, une anémie et des altérations du bilan hépatique. La détection de cellules T CD4+ exprimant fortement ICOS dans le plasma a été identifiée comme un potentiel biomarqueur prédictif de réponse au vopratelimab.

Le **Feladilimab** est en cours d'évaluation via l'étude de phase II/III randomisée INDUCE-3 (*NCT04128696*) qui compare en première ligne thérapeutique la combinaison feladilimab +

pembrolizumab versus pembrolizumab + placebo chez des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes ORL métastatiques.

## **E. CD40 et anti PD-1**

### 1. Mécanisme d'action de CD40

CD40 est une molécule exprimée de façon constitutive sur les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques. Son ligand CD40L (autrement nommé CD154) est un membre de la famille du TNF et est un marqueur précoce d'activation lymphocytaire. L'interaction de CD40 à son ligand induit des fonctions effectrices avec notamment la production de cytokines pro-inflammatoires, la différenciation cellulaire B et la formation de cellules B mémoires (61).

### 2. Activateurs de point de contrôle CD40 en cours de développement

L'essai randomisé de phase II PRINCE (*NCT03214250*) a récemment évalué l'efficacité et la tolérance de l'association du **sotigalimab** à un doublet de chimiothérapie (gemcitabine et nab-paclitaxel) +/- associé à du nivolumab chez 105 patients porteurs d'adénocarcinomes pancréatiques métastatiques en première ligne de traitement (62).

En dépit de résultats prometteurs en phase Ib, le critère de jugement principal (à savoir le taux de SG à un an par rapport au taux de contrôle historique à un an de 35%) n'était pas significatif avec un taux de survie globale à un an de 41,3% ( $p = 0,233$ ) dans le groupe sotigalimab + nivolumab + chimiothérapie. L'analyse en sous-groupe n'a pas démontré non plus de bénéfice de la combinaison. Les effets secondaires liés au traitement étaient similaires dans les différents bras.

Le Sotigalimab a également été testé lors d'une étude de phase II (*NCT03123783*) en association au Nivolumab chez 38 patients porteurs de mélanomes métastatiques en progression après traitement par anti PD-1 (63). Le taux de réponse rapporté s'élevait à 18%, avec une durée médiane de réponse de 18,7 mois. Il n'a pas été observé d'effets secondaires de grades 4/5, les toxicités les plus fréquemment rapportées étant de la fièvre, de l'asthénie et des nausées. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants.

### **III. Combinaisons avec d'autres molécules du microenvironnement**

#### **A. IL2 et anti CTLA-4**

##### 1. Mécanisme d'action

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine sécrétée par les lymphocytes qui va se fixer sur son récepteur IL-2R exprimé à la surface des cellules NK et des lymphocytes activés.

L'IL-2 va promouvoir la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, B et NK.

L'IL-2 à fortes doses a été une des premières immunothérapies testées pour le traitement des pathologies tumorales mais était initialement responsable d'effets secondaires graves (64).

##### 2. IL-2 et études récentes

Une autre approche a été plus récemment étudiée avec l'injection intra-tumorale d'ipilimumab et d'IL-2 chez 12 patients porteurs de mélanome avancés ; ceci a conduit à une réponse tumorale objective chez 4 d'entre eux (65).

En 2020, une étude sur un nombre restreint de patients (n=9) a rapporté que la combinaison d'ipilimumab et d'IL-2 à fortes doses était difficile sur le plan de la tolérance, avec 78% des patients ayant présenté des effets secondaires liés au traitement de grades 3/4 ; cependant, tous étaient réversibles et aucun décès toxique n'a été rapporté. Sur le plan du bénéfice clinique, les taux de survie à un et deux ans s'élevaient à 89% et 67% respectivement ; notons une poursuite de la réponse au long cours chez deux de ces patients au dernier suivi (66).

#### **B. IDO1 et anti-CTLA-4 ou anti-PD-1/PD-L1**

##### 1. Mécanisme d'action

L'Indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO1) est l'enzyme intervenant comme première étape dans la cascade catalysant le tryptophane en kynurénine. Son action sur le métabolisme du tryptophane semble avoir des effets immunosuppresseurs, notamment en régulant la prolifération des lymphocytes T et en bloquant leur transformation en lymphocytes Th17 (67) (68). Il a été montré que plusieurs types de cellules cancéreuses expriment de façon constitutive IDO1, notamment au

sein des carcinomes du col utérin, des carcinomes endométrioïdes ou encore des carcinomes urothéliaux (69). Cette expression d'IDO1 peut ainsi promouvoir l'échappement de la tumeur à la surveillance immunitaire. L'inhibition pharmacologique d'IDO1 a été étudiée dans plusieurs modèles murins qui observaient une réponse cellulaire marquée et l'inhibition de la progression tumorale (70).

## 2. Associations thérapeutiques en cours de développement

L'**epacadostat** fait l'objet de multiples études. En dépit de résultats encourageants des essais de phase I/II, l'essai de phase III randomisé *KEYNOTE-252/ECHO-301(NCT02752074)* ayant évalué cette molécule en association au pembrolizumab versus pembrolizumab + placebo chez des patients porteurs de mélanomes métastatiques ou non résecables n'a montré de supériorité de l'inhibiteur d'IDO1 ni en termes de SSP (4,7 mois pour le groupe avec epacadostat versus 4,9 mois pour le groupe contrôle) ni de SG (médianes de survie non atteintes dans les deux groupes) (71). Néanmoins, l'étude de phase I/II *LBA48 (NCT03132636)* a récemment testé la combinaison du nivolumab à un vaccin ciblant IDO1 et PD-L1 (IO102/IO103) sur 29 patients atteints de mélanomes métastatiques en progression (72). Les résultats préliminaires ont rapporté un profil de tolérance comparable à la monothérapie par nivolumab avec un taux de réponse très encourageant de 79% (dont 45% de réponses complètes) à 15 mois de suivi.

## C. TLR et anti-PD-1/PD-L1

### 1. Mécanisme d'action des TLR

Les Toll-like Receptors (TLRs) jouent un rôle critique dans la reconnaissance des pathogènes et dans le contrôle de la réponse immune. Certains TLRs comme TLR4 accentuent la progression tumorale en induisant l'expression de PD-L1 ou en stimulant des cellules T régulatrices. D'autres TLRs comme TLR7 ou 9 agissent au contraire comme des stimulateurs du système immunitaire envers les cellules tumorales (73). Il a été établi par de nombreuses études que l'association de molécules ciblant certains TLR avec d'autres thérapies comme la chimiothérapie ou la radiothérapie fournissait de puissantes réponses anticancéreuses, avec par contre un risque de toxicité non négligeable (74).

### 2. Associations thérapeutiques en cours de développement

Plusieurs agents ciblant différents TLR sont actuellement à l'étude comme par exemple le MEDI9197, un agoniste de TLR7/8 qui a été évalué au cours d'un essai de phase I administré en intra-tumoral en association au durvalumab et à la radiothérapie chez des patients porteurs de tumeurs malignes solides (NCT02556463) (75). Le profil de sécurité d'emploi semblait favorable.

## Conclusion

L'immunité antitumorale est le résultat d'une constellation de signaux dynamiques différents avec, au fil des années, une meilleure compréhension des interactions et des mécanismes synergiques existant entre chacun de ces signaux. Dans cette revue, nous avons décrit les nouvelles cibles ayant vu le jour dernièrement s'ajoutant à l'arsenal actuel de l'immunothérapie anticancéreuse.

Une approche « triple cible » pourrait également voir le jour associant au duo antiPD-1/antiCTLA-4 un agoniste de co-stimulateur, augmentant ainsi l'expansion, la survie et l'activité cytotoxique des cellules effectrices T au contact de cellules tumorales.

Le défi d'induire une réponse antitumorale durable chez un maximum de patients porteurs de tumeurs très diverses nécessite une connaissance toujours plus poussée du microenvironnement tumoral, afin de pouvoir proposer une approche thérapeutique personnalisée.

En effet, les caractéristiques du système immunitaire et de l'environnement tumoral sont susceptibles de varier dans le temps, particulièrement pendant les traitements anticancéreux. Continuer à monitorer le plus précisément les marqueurs immunitaires de la façon la moins invasive possible pour pouvoir proposer les traitements les plus adaptés ciblant les nouvelles molécules citées dans cette revue semble être un défi majeur en onco-immunologie dans la décennie à venir.

## **Abréviations**

CTLA-4: Cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen 4

PD-1: Programmed cell Death-1

PD-L1: Programmes Death Ligand-1

ICI: inhibiteurs de checkpoint immunitaire

TPS: Tumor Proportion Score

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CBNPC: carcinomes bronchiques non à petites cellules

APCs: cellules présentatrices d'antigène

HR: Hazard Ratio

95%IC: intervalle de confiance à 95%

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database

TILs: Lymphocytes infiltrant la tumeur

LAG-3: Lymphocyte activation gene-3

TIGIT: T cell ImmunoGlobulin and ITIM domain

TIM3: T Cell Immunoglobulin domain and mucin domain-3

VISTA: V-domain immunoglobulin Suppressor of T cell Activation

BTLA: B and T Lymphocyte Attenuator

GITR: Glucocorticoid Induced TNFR-related protein

ICOS: Inducible T-cell Costimulator

IL-2 : interleukine-2

IDO1: Indoleamine 2,3-dioxygenase1

TLR : Toll-like Receptors

## Références

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *JCO*. 10 janv 2022;40(2):127-37.
3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 avr 2018;378(14):1277-90.
4. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 27 nov 2020;5(6):e001079.
5. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 30 janv 2021;397(10272):375-86.
6. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):2020-31.
7. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2021;22(2):198-211.
8. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib. *JAMA Oncol*. nov 2020;6(11):e204564.
9. Ghassan K, Abou-Alfa, Stephen Lam Chan, Masatoshi Kudo, George Lau, Bruno Sangro. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA.
10. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment

for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *JCO*. 20 juin 2021;39(18\_suppl):LBA4001-LBA4001.

11. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 3 févr 2022;386(5):449-62.

12. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 10 mars 2018;36(8):773-9.

13. André T, Lonardi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M, et al. SO-27 Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology*. 1 juill 2021;32:S213-4.

14. Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol*. 1 juill 2019;37(19):1608-16.

15. Dovedi SJ, Elder MJ, Yang C, Sitnikova SI, Irving L, Hansen A, et al. Design and Efficacy of a Monovalent Bispecific PD-1/CTLA4 Antibody That Enhances CTLA4 Blockade on PD-1+ Activated T Cells. *Cancer Discovery*. 1 mai 2021;11(5):1100-17.

16. Burton EM, Tawbi HA. Bispecific Antibodies to PD-1 and CTLA4: Doubling Down on T Cells to Decouple Efficacy from Toxicity. *Cancer Discovery*. 1 mai 2021;11(5):1008-10.

17. Albiges L, Medina Rodriguez L, Kim SW, Im SA, Carcereny E, Rha SY, et al. Safety and clinical activity of MEDI5752, a PD-1/CTLA-4 bispecific checkpoint inhibitor, as monotherapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC): Preliminary results from an FTIH trial. *JCO*. 1 juin 2022;40(16\_suppl):107-107.

18. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 15 mars 2018;11:39.

19. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J Exp Med*. 1 mai 1990;171(5):1393-405.

20. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*. 15 févr 2012;72(4):917-27.

21. Matsuzaki J, Gnjatic S, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Tsuji T, et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 avr 2010;107(17):7875-80.
22. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity*. 17 mai 2016;44(5):989-1004.
23. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 6 janv 2022;386(1):24-34.
24. Amaria RN, Postow MA, Tetzlaff MT, Ross MI, Glitza IC, McQuade JL, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. *JCO*. 20 mai 2021;39(15\_suppl):9502-9502.
25. Chocarro L, Blanco E, Arasanz H, Fernández-Rubio L, Bocanegra A, Echaide M, et al. Clinical landscape of LAG-3-targeted therapy. *Immunooncol Technol*. 17 mars 2022;14:100079.
26. Yu X, Harden K, Gonzalez L, Francesco M, Chiang E, Irving B, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol*. janv 2009;10(1):48-57.
27. Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, Yu X, Huseni M, Yang Y, et al. The Immunoreceptor TIGIT Regulates Antitumor and Antiviral CD8+ T Cell Effector Function. *Cancer Cell*. 8 déc 2014;26(6):923-37.
28. Levin SD, Taft DW, Brandt CS, Bucher C, Howard ED, Chadwick EM, et al. Vstm3 is a Member of the CD28 Family and an Important Modulator of T Cell Function. *Eur J Immunol*. avr 2011;41(4):902-15.
29. Chauvin JM, Pagliano O, Fourcade J, Sun Z, Wang H, Sander C, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8+ T cells in melanoma patients. *J Clin Invest*. 1 mai 2015;125(5):2046-58.
30. Kurtulus S, Sakuishi K, Ngiow SF, Joller N, Tan DJ, Teng MWL, et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J Clin Invest*. 125(11):4053-62.
31. Niu J, Maurice-Dror C, Lee DH, Kim DW, Nagrial A, Voskoboinik M, et al. First-in-human phase 1 study of the anti-TIGIT antibody vibostolimab as monotherapy or with pembrolizumab for advanced solid tumors, including non-small-cell lung cancer☆. *Annals of Oncology*. 1 févr 2022;33(2):169-80.
32. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA, Cobo M, Patel AJ, Secen NM, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment

in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *JCO*. 20 mai 2020;38(15\_suppl):9503-9503.

33. Byoung Chul Cho, Delvys Rodriguez Abreu, Maen Hussein, Manuel Cobo, Anjan J Patel, Nevena Secen. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *May 13, 2022*. 23(6):691-828.

34. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 avr 2022;40(12):1301-11.

35. Jin HT, Anderson AC, Tan WG, West EE, Ha SJ, Araki K, et al. Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 août 2010;107(33):14733-8.

36. Gao X, Zhu Y, Li G, Huang H, Zhang G, Wang F, et al. TIM-3 Expression Characterizes Regulatory T Cells in Tumor Tissues and Is Associated with Lung Cancer Progression. *PLOS ONE*. 17 févr 2012;7(2):e30676.

37. Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, Doi T, Tai D, Forde PM, et al. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 21 avr 2021;27(13):3620-9.

38. Lines JL, Sempere LF, Wang L, Pantazi E, Mak J, O'Connell S, et al. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells. *Cancer Res*. 1 avr 2014;74(7):1924-32.

39. Villarroel-Espindola F, Yu X, Datar I, Mani N, Sanmamed M, Velcheti V, et al. Spatially resolved and quantitative analysis of VISTA/PD-1H as a novel immunotherapy target in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1 avr 2018;24(7):1562-73.

40. Chemnitz JM, Lanfranco AR, Braunstein I, Riley JL. B and T Lymphocyte Attenuator-Mediated Signal Transduction Provides a Potent Inhibitory Signal to Primary Human CD4 T Cells That Can Be Initiated by Multiple Phosphotyrosine Motifs. *The Journal of Immunology*. 1 juin 2006;176(11):6603-14.

41. Demerlé C, Gorvel L, Olive D. BTLA-HVEM Couple in Health and Diseases: Insights for Immunotherapy in Lung Cancer. *Front Oncol*. 31 août 2021;11:682007.

42. Castellanos JR, Purvis IJ, Labak CM, Guda MR, Tsung AJ, Velpula KK, et al. B7-H3 role in the immune landscape of cancer. *Am J Clin Exp Immunol*. 15 juin 2017;6(4):66-75.

43. Picarda E, Ohaegbulam KC, Zang X. Molecular Pathways: Targeting B7-H3 (CD276) for Human Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 15 juill 2016;22(14):3425-31.

44. Aggarwal C, Prawira A, Antonia S, Rahma O, Tolcher A, Cohen RB, et al. Dual checkpoint targeting of B7-H3 and PD-1 with enoblituzumab and pembrolizumab in advanced solid tumors: interim results from a multicenter phase I/II trial. *J Immunother Cancer*. 12 avr 2022;10(4):e004424.
45. Infante JR, Hansen AR, Pishvaian MJ, Chow LQM, McArthur GA, Bauer TM, et al. A phase Ib dose escalation study of the OX40 agonist MOXR0916 and the PD-L1 inhibitor atezolizumab in patients with advanced solid tumors. *JCO*. 20 mai 2016;34(15\_suppl):101-101.
46. Postel-Vinay S, Lam VK, Ros W, Bauer TM, Hansen AR, Cho DC, et al. Abstract CT150: A first-in-human phase I study of the OX40 agonist GSK3174998 (GSK998) +/- pembrolizumab in patients (Pts) with selected advanced solid tumors (ENGAGE-1). *Cancer Research*. 15 août 2020;80(16\_Supplement):CT150.
47. Moiseyenko A, Muggia F, Condamine T, Pulini J, Janik JE, Cho DC. Sequential therapy with INCAGN01949 followed by ipilimumab and nivolumab in two patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol Rep*. 1 oct 2020;34:100655.
48. Krausz LT, Bianchini R, Ronchetti S, Fettucciari K, Nocentini G, Riccardi C. GITR-GITRL System, A Novel Player in Shock and Inflammation. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2007;7:533-66.
49. Stephens GL, McHugh RS, Whitters MJ, Young DA, Luxenberg D, Carreno BM, et al. Engagement of Glucocorticoid-Induced TNFR Family-Related Receptor on Effector T Cells by its Ligand Mediates Resistance to Suppression by CD4+CD25+ T Cells. *The Journal of Immunology*. 15 oct 2004;173(8):5008-20.
50. Siu LL, Steeghs N, Meniawy T, Joerger M, Spratlin JL, Rottey S, et al. Preliminary results of a phase I/IIa study of BMS-986156 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related gene [GITR] agonist), alone and in combination with nivolumab in pts with advanced solid tumors. *JCO*. 20 mai 2017;35(15\_suppl):104-104.
51. Geva R, Voskoboinik M, Dobrenkov K, Mayawala K, Gwo J, Wnek R, et al. First-in-human phase 1 study of MK-1248, an anti-glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor agonist monoclonal antibody, as monotherapy or with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer*. 2020;126(22):4926-35.
52. Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, Wolchok JD, Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2022;19(1):37-50.
53. Ye Q, Song DG, Poussin M, Yamamoto T, Best A, Li C, et al. CD137 accurately identifies and enriches for naturally occurring tumor-reactive T cells in tumor. *Clin Cancer Res*. 1 janv 2014;20(1):44-55.

54. Roselli E, Boucher JC, Li G, Kotani H, Spitler K, Reid K, et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells. *J Immunother Cancer*. 26 oct 2021;9(10):e003354.
55. Sznol M, Hodi FS, Margolin K, McDermott DF, Ernstoff MS, Kirkwood JM, et al. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced cancer (CA). *JCO*. 20 mai 2008;26(15\_suppl):3007-3007.
56. Erminia Massarelli. Phase I/II Data Combining Urelumab With Nivolumab Suggest Increased Antitumor Effect in Patients With Melanoma. 17 nov 2016;
57. Segal NH, He AR, Doi T, Levy R, Bhatia S, Pishvaian MJ, et al. Phase I Study of Single-Agent Utomilumab (PF-05082566), a 4-1BB/CD137 Agonist, in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2018;24(8):1816-23.
58. Beier KC, Hutloff A, Dittrich AM, Heuck C, Rauch A, Büchner K, et al. Induction, binding specificity and function of human ICOS. *Eur J Immunol*. déc 2000;30(12):3707-17.
59. Coyle AJ, Lehar S, Lloyd C, Tian J, Delaney T, Manning S, et al. The CD28-Related Molecule ICOS Is Required for Effective T Cell–Dependent Immune Responses. *Immunity*. juill 2000;13(1):95-105.
60. Yap TA, Gainor JF, Callahan MK, Falchook GS, Pachynski RK, LoRusso P, et al. First in Human Phase 1/2 ICONIC Trial of the ICOS agonist vopratelimab alone and with nivolumab: ICOS high CD4 T cell populations and predictors of response. *Clinical Cancer Research*. 5 mai 2022;clincanres.CCR-21-4256-E.2021.
61. Vonderheide RH. CD40 Agonist Antibodies in Cancer Immunotherapy. *Annual Review of Medicine*. 2020;71(1):47-58.
62. Padrón LJ, Maurer DM, O’Hara MH, O’Reilly EM, Wolff RA, Wainberg ZA, et al. Sotigalimab and/or nivolumab with chemotherapy in first-line metastatic pancreatic cancer: clinical and immunologic analyses from the randomized phase 2 PRINCE trial. *Nat Med*. juin 2022;28(6):1167-77.
63. Weiss S, Sznol M, Shaheen M, Berciano-Guerrero MÁ, Felip E, Rodríguez-Abreu D, et al. 389 Phase II of CD40 agonistic antibody sotigalimab (APX005M) in combination with nivolumab in subjects with metastatic melanoma with confirmed disease progression on anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*. nov 2021;9(Suppl 2):A422-A422.
64. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. juill 1999;17(7):2105-16.

65. Ray A, Williams MA, Meek SM, Bowen RC, Grossmann KF, Andtbacka RHI, et al. A phase I study of intratumoral ipilimumab and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *Oncotarget*. 6 juill 2016;7(39):64390-9.
66. Silk AW, Kaufman HL, Curti B, Mehnert JM, Margolin K, McDermott D, et al. High-Dose Ipilimumab and High-Dose Interleukin-2 for Patients With Advanced Melanoma. *Front Oncol*. 2019;9:1483.
67. Zhai L, Bell A, Ladomersky E, Lauing KL, Bollu L, Sosman JA, et al. Immunosuppressive IDO in Cancer: Mechanisms of Action, Animal Models, and Targeting Strategies. *Front Immunol*. 16 juin 2020;11:1185.
68. Zhai L, Ladomersky E, Lenzen A, Nguyen B, Patel R, Lauing KL, et al. IDO1 in cancer: a Gemini of immune checkpoints. *Cell Mol Immunol*. mai 2018;15(5):447-57.
69. Théate I, van Baren N, Pilotte L, Moulin P, Larrieu P, Renauld JC, et al. Extensive Profiling of the Expression of the Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Protein in Normal and Tumoral Human Tissues. *Cancer Immunology Research*. 5 févr 2015;3(2):161-72.
70. Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, Dessureault S, Cantor A, Extermann M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *International Journal of Cancer*. 2002;101(2):151-5.
71. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *The Lancet Oncology*. 1 août 2019;20(8):1083-97.
72. Svane IM, Kjeldsen JW, Lorentzen CL, Martinenaite E, Andersen MH. LBA48 Clinical efficacy and immunity of combination therapy with nivolumab and IDO/PD-L1 peptide vaccine in patients with metastatic melanoma: A phase I/II trial. *Annals of Oncology*. 1 sept 2020;31:S1176.
73. Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin Transl Immunology*. 20 mai 2016;5(5):e85.
74. Li K, Qu S, Chen X, Wu Q, Shi M. Promising Targets for Cancer Immunotherapy: TLRs, RLRs, and STING-Mediated Innate Immune Pathways. *Int J Mol Sci*. 14 févr 2017;18(2):404.
75. Gupta S, Grilley-Olson J, Hong D, Marabelle A, Munster P, Aggarwal R, et al. Abstract CT091: Safety and pharmacodynamic activity of MEDI9197, a TLR 7/8 agonist, administered intratumorally in subjects with solid tumors. *Cancer Research*. 1 juill 2017;77(13\_Supplement):CT091.

**Tableau récapitulatif des nouvelles cibles en immunothérapie**

<b>Cible</b>	<b>Ligand</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Nom de la molécule/exemples d'agents</b>	<b>Statut actuel</b>
<i><b>Récepteurs co-inhibiteurs</b></i>				
LAG3	CMH II	Inhibe l'activité des cellules T effectrices	Relatlimab	Etudes de phase III
TIGIT	CD155, CD112	Régule de façon négative les fonctions T et NK	Vibostolimab Tiragolumab	Etudes de phase III
TIM-3	Galectin-9, CEACAM1	Induit l'apoptose cellulaire T, induite l'exhaustion lymphocytaire	Sabatolimab, Cobolimab	Etudes de phase II
VISTA	VSIG-3	Diminue la réponse lymphocytaire T	HMBD-002	Etudes de phase I
BTLA	HVEM	Diminue l'activation et la prolifération cellulaire	Icatolimab, JS004	Etudes de phase I
B7H3	Inconnu	Diminue la réponse cellulaire T	Enoblituzumab	Etudes de phase II
<i><b>Récepteurs co-stimulateurs</b></i>				
OX40	OX40L	Induit la survie des cellules T effectrices et mémoires	MOXR0916, GSK998 INCAGN01949	Etudes de phase Ib, II
GITR	GITRL	Promeut l'activation et la prolifération des cellules T effectrices	BMS-986156, TRX518, REGN6569	Etudes de phase Ib
4-1BB	4-1BBL	Promeut la prolifération cellulaire T	Urelumab, Utomilumab	Etudes de phase I
ICOS	ICOSL	Promeut la costimulation lymphocytaire	Vopratelimab, Feladilimab, Alomfilimab	Etudes de phases I/II
CD40	CD40L	Promeut l'activité cellulaire B	Sotigalimab	Etudes de phase II
<i><b>Autres molécules du microenvironnement</b></i>				
IL-2		Promeut la prolifération et différenciation cellulaire	Proleukin	Etudes de phase I
IDO		Régule la prolifération lymphocytaire T	Epacadostat	Etude de phase III
TLR		Contrôle de la réponse immunitaire	MEDI9197	Etudes de phase I

## Article 2

---

### **Immune-related adverse events associated with the combination Nivolumab/Ipilimumab: description and identification of predictive factors. A retrospective multicentric study**

Chloé Dussart (1), Ouail Benzerouale (2), Hugo Bonnefille (3), Pierre Stoebner (3), Olivier Dereure (4), Magali Ravoire (5), Delphine Topart (6), Diego Tosi (1), Astelle Ndiaye (2), Yona Dibert Bekoy (7), Emanuel Nicolas (2,8), Frédéric Fiteni (2,8)

1 Institut régional du cancer de Montpellier, département d'oncologie médicale, 34298 Montpellier cedex 5, France

2 CHU de Nîmes, service d'oncologie médicale, 4, rue du Professeur-Robert-Debré, 30900 Nîmes, France

3 CHU de Nîmes, service de dermatologie, 4 rue du Professeur-Robert-Debré, 30900 Nîmes, France

4 CHU de Montpellier, service de dermatologie, 80 avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier, France

5 Institut Sainte-Catherine, service d'oncologie médicale, 250 Chemin de Baigne Pieds, 84918 Avignon

6 CHU de Montpellier, service d'oncologie médicale, 80 avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier, France

7 CHU de Nîmes, BESPIM, 4 rue du Professeur-Robert-Debré, 30900 Nîmes, France

8 Institut Desbrest d'Epidemiologie et de Santé Publique, INSERM UMR 1302, Université de Montpellier, 34090 Montpellier, France

Corresponding author : Frédéric Fiteni, CHU de Nîmes, service d'oncologie médicale, 4, rue du Professeur-Robert-Debré, 30900 Nîmes, France. [Frederic.fiteni@chu-nime.fr](mailto:Frederic.fiteni@chu-nime.fr)

## **Abstract**

### Purpose

Extension of the indication for immunotherapy combinations in solid oncology will lead to an increase of immune related adverse events (irAEs) in the years to come. A better understanding of these events with the view to an earlier detection and a better management appears to be a new challenge in oncology. This study proposes to retrospectively collect clinical and biological data from medical records of patients receiving double immunotherapy nivolumab and ipilimumab in order to identify potential predictive baseline factors of toxicity.

### Methods

Patients who had received at least one dose of nivolumab plus ipilimumab for any solid cancer were eligible. Patients were recruited across five cancer centres. The main objective of this study was to identify factors at baseline associated with grade  $\geq 3$  irAEs.

### Results

Ninety-two patients with metastatic melanoma, renal cancer and mesothelioma were included from December 2021 to April 2022. Among the 92 patients, 28 experienced grade  $< 3$  irAEs (30.4%) and 36 experienced grade  $\geq 3$  irAEs (39.1%). Most frequent grade  $\geq 3$  irAEs were hepatitis (13 patients, 14%), colitis (12 patients, 13%), hypophysitis (5 patients, 5%), nephritis (3 patients, 3%) and Guillain Barre syndrome (3 patients, 3%). Among patients who presented irAEs, 35 patients (38%) were treated with corticosteroids, 6 patients (6%) with immunosuppressive therapy, 3 patients (3%) with plasma exchanges and 3 patients (3%) with intravenous immunoglobulins. In univariate analysis, baseline factors who were associated with the occurrence of grade  $\geq 3$  irAEs were: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status 2-3, higher body mass index, lower reactive protein C rate, absence of proton pump inhibitors (PPI) at baseline, lower neutrophil/lymphocyte ratio and dosing nivo1/ipi3 versus nivo3/ipi1. In the multivariate analysis, no factor was statistically associated with the occurrence of grade  $\geq 3$  irAEs, although ECOG PS 2-3 and absence of PPI intake were close to significance. Overall survival appears to be statistically improved in patients with grade  $\geq 3$  irAEs group.

### Conclusion

This study showed high rates of grade  $\geq 3$  irAEs in patients treated with nivolumab and ipilimumab consistency with the international literature. Some clinical factors were associated with grade  $\geq 3$  irAEs but larger and prospective cohorts are needed to accurately predict risk of irAEs development in patients undergoing ICI treatment.

## **Keywords**

Checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD-1, immunotherapy, toxicity, immune-related adverse events

## **Introduction**

In the past decade, immune checkpoint inhibitors (ICI) have substantially improved the prognosis of patients and have become a standard of care in many solid tumours. With inhibition of negative feedback mechanisms such as CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) or PD-1 (Programmed cell death protein 1), ICI can lead to side effects called immune-related adverse events (irAEs) that are unpredictable and challenging to manage. The combination of nivolumab (anti-PD1) and ipilimumab (anti-CTLA4) is a current treatment in metastatic melanoma, metastatic clear cell renal cancer and mesothelioma. Severe irAEs (grade  $\geq 3$ ) are rare when ICIs are given as monotherapies: 7.7% for nivolumab and 11% for ipilimumab. The incidence and severity of irAEs increase significantly with anti-PD1/anti-CTLA4 combination therapy, up to 55% of grade  $\geq 3$  irAEs for the combination nivolumab/ipilimumab (nivo/ipi) (1). The extension of the combination of immunotherapy to many others types of cancers is currently being investigated in phase III trials, suggesting that in the near future we'll see an increase in severe irAEs. Identifying predictive markers of irAEs should help anticipate this type of toxicity and personalize patient's care pathway. Several recent reviews (2) (3) (4) suggested multiple potential biomarkers associated with irAEs in patients treated with ICI such as cellular count, microbiota, autoantibodies or chemokines. Nevertheless, there is little data about predictive factors of irAEs in patients treated with a combination nivo/ipi.

The objective of this study is to constitute a retrospective cohort (RETROICITOX) to collect clinical and biological data in patients treated with nivo/ipi to describe irAEs and identify markers associated with grade  $\geq 3$  irAEs.

## **Methods**

### **Patients**

Following approval of institutional review boards, data were extracted from the medical records of patients at 5 participating centres: University Hospital of Nimes, University Hospital of Montpellier, Institute of Cancer of Montpellier (ICM), Hospital Centre of Avignon and Hospital Centre of Ales. Patients who received at least one dose of the combination nivo/ipi from the first approval in May 2017 to December 2021 were included.

### **Objectives**

The primary objective was to identify factors at baseline associated with grade  $\geq 3$  irAEs.

The secondary objectives of the study were to:

- Describe the irAEs
- Assess the progression-free survival (PFS) defined from the time of the first nivo/ipi cycle to progression (according to the RECIST 1.1 criteria) or death
- Assess the overall survival (OS) defined from the time of the first nivo/ipi cycle to death
- Assess the association between grade  $\geq 3$  irAEs and PFS and OS.

### **Statistical analysis**

Continuous variables were described by the number of observations (N), the median, minimum, maximum, mean and standard deviation. The Student t-test or Wilcoxon test were used to compare the distribution of continuous variables. Categorical variables were described by the number of observations (N) and the frequency (%) of each modality. Missing categories were counted. Percentages were calculated in the overall population excluding missing data. The Chi-square test was used to compare proportions (or the Fisher's exact test if the expected frequencies were less than 5). The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates and median survival times and their associated 95% confidence interval (95%CI). A logistic regression analysis was performed to identify factors associated with grade  $\geq 3$  irAES. A univariate analysis was performed for each variable of interest. The analysis was performed on the following parameters: Variables with  $p$ -value  $<0.20$  (at univariate analysis) were selected for the multivariate analysis. Statistical analyses were performed at the University Hospital of Nimes using SAS 9.4 statistical software. All statistical tests were two-sided and the significance threshold was set at 5% (i.e.  $p < 0.05$ ).

## **Results**

### **Patients' characteristics**

Ninety-two patients were included (Table 1): 28 patients from University Hospital of Nimes, 33 patients from University Hospital of Montpellier, 13 patients from the Institute of Cancer of Montpellier (ICM), 13 patients from Hospital Centre of Avignon and 5 patients from Hospital Centre of Alès. The median age was 61 years old (range: 20-87). 62 patients (67.4%) were male and 30 (32.6%) were female. 60 patients (65%) were treated for metastatic melanoma, 29 patients (32%) for metastatic renal cancer and 3 patients (3%) for metastatic mesothelioma. Six patients (7%) had an autoimmune disease at initiation of nivo/ipi: 2 rheumatoid polyarthritis, 1 Hashimoto thyroiditis, 1 type 1 diabetes, 1 vasculitis and 1 vitiligo. On nivo/ipi initiation, 81 patients (88.1%) had a performance status (PS) of 0 or 1 and 11 (11.9%) had a PS of 2 or 3. Patients with renal and mesothelioma cancers received nivolumab 3mg/kg and ipilimumab 1 mg/kg every three weeks

(nivo3/ipi1) and patients with melanoma received nivolumab 1 mg/kg and ipilimumab 3 mg/kg every three weeks (nivo1/ipi3).

### **Immune-related adverse events description**

Among all patients treated with nivo/ipi, 28 patients (30.4%) did not present any irAEs. Grade 1-4 irAEs occurred in 64 patients (69.6%). Among them, 30 had only one irAEs and 34 had at least 2 irAEs. The incidence of grade < 3 irAEs was 30.4% (28 patients) and the incidence of grade  $\geq$  3 irAEs was 39.1% (36 patients). The median time to irAEs occurrence was 40 days (range: 20-61). Most frequent grade  $\geq$  3 irAEs were hepatitis (13 patients, 14%), colitis (12 patients, 13%), hypophysitis (5 patients, 5%), nephritis (3 patients, 3%) and Guillain Barre syndrome (3 patients, 3%). One patient (1%) presented a fatal irAEs (grade 5 Guillain Barre syndrome).

Among patients who presented with irAEs, 35 patients (38%) were treated with corticosteroids, including 10 for grade < 3 irAEs and 25 for grade  $\geq$ 3 irAEs (Table 2). Median onset of corticosteroids was six days after beginning of the symptoms. Immunosuppressive therapy was used for 6 patients (6%): 2 patients with Mycophenolate mofetil for grade 3 hepatitis with corticosteroids dependence, 2 patients with Infliximab for colitis (one grade 3 and one grade 4), 1 with Methotrexate for grade 3 myositis (who received intravenous immunoglobulins and plasma exchange too) and 1 with Methotrexate for grade 3 arthritis. Intravenous immunoglobulins were used for 3 patients (3%): 2 patients for a Guillain Barre syndrome (one grade 3 and one grade 5) and 1 patient for grade 3 myositis. Plasma exchanges were used for 3 patients (3%): 2 patients for Guillain Barre syndrome (one grade 3 and one grade 4) during 7 and 5 days respectively and 1 patient for grade 3 myositis. 30 patients (33%) stopped nivolumab and ipilimumab because of any grade irAEs.

### **Factors associated with grade $\geq$ 3 irAEs**

In univariate analysis, factors at baseline that were associated with grade  $\geq$  3 irAEs were (Table 3):

- ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status) score 2-3 versus 0-1: OR 7.61, 95%CI [0.93-62.26], p = 0.1
- higher BMI (Body Mass Index): with median BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> for grade < 3 irAEs versus 26 kg/m<sup>2</sup> for grade  $\geq$  3 irAEs, OR 1.08, 95%CI [0.97-1.2], p = 0.16
- lower RPC (reactive protein C) rate: with median CRP rate of 53 mg/l for grade < 3 irAEs versus 19.9 for grade  $\geq$  3 irAEs, OR 0.99 [95%CI 0.98-1.001], p = 0.066
- lower neutrophil/lymphocyte ratio: with median ratio of 5 for grade < 3 irAEs versus 3.6 for grade  $\geq$  3 irAEs, OR 0.89, 95%CI [0.76-1.04], p = 0.13

- proton pump inhibitors (PPI) intake: OR for patients without PPI at baseline versus PPI intake 2.33 95%CI [0.78-6.97], p = 0.13

- dosing nivo1/ipi3 (1mg/kg-3mg/kg) versus nivo3/ipi1 (3mg/kg-1mg/kg): OR for nivo3/ipi1 0.57, 95%CI [0.24-1.4], p = 0.22

In multivariate analysis, no statistical significance was found between the different factors and the occurrence of grade  $\geq 3$  irAEs. ECOG PS (OR 3.43, 95%CI [0.35-33.85], p 0.29) and absence of PPI intake (OR 2.47, 95%CI [0.54-11.26], p = 0.24) were closed to significance.

### **Association between grade $\geq 3$ irAEs and survival times**

In patients with melanoma, median OS and PFS were 33.5 months and 10.8 months, respectively. Median PFS for patients with grade  $< 3$  irAEs was 8.8 months versus 11.2 months for patients with grade  $\geq 3$  irAEs, HR 1.26, 95%CI [0.62-2.56], p = 0.52.

In patients with renal cancer, PFS was 6.2 months and median OS was not reached at the time of the analysis. Median PFS for patients with grade  $< 3$  irAEs was 4.5 months versus 11.7 months for patients with grade  $\geq 3$  irAEs, HR 1.54, 95%CI [0.62-3.85], p = 0.35.

In the overall population, OS was significantly improved in patients who experienced grade  $\geq 3$  irAEs. Median OS was 21.6 months for patients with grade  $< 3$  irAEs versus 33.5 months for patients with grade  $\geq 3$  irAEs, HR 2.2, 95%CI [1.01-4.77], p = 0.0413 (Figure 1).

In the overall population, PFS results were non significant (Figure 2).

## **Discussion**

Combining anti-CTLA-4 and anti-PD-1 increases efficacy, but also toxicity (5).

Grade  $\geq 3$  irAEs were reported in 55% of patients treated with nivo/ipi (6). With 69.4% irAEs of any grade and 39.1% grade  $\geq 3$  irAEs, our results are consistent with the current data. Grade 5 irAEs (1%) and irAEs leading to treatment withdrawal rate (33%) were also similar to the literature (6). IrAEs differ with the type of immunotherapy. IrAEs associated with anti CTLA-4 monotherapy appear to be more severe and trend towards colitis and hypophysitis while hyperthyroidism and pneumonitis are more common with anti PD-1/L1 monotherapy (6) (7).

Combinations of immune checkpoint inhibitors are associated with substantial increase of colitis and hypothyroidism compared with monotherapy (6). Top three most frequent irAEs in major nivo/ipi clinical trials are colitis (from 28 to 45%), skin disorder (pruritus 31%, rash 23%) and endocrine disorder (24%) (8) (9) (10). The most common grade  $\geq 3$  irAEs with combination therapy include hepatitis and colitis (11) and most frequent cause of treatment related death resulted from myocarditis and colitis (12).

In our study, most frequent grade  $\geq 3$  irAEs were hepatitis (14%), colitis (13%), hypophysis (5%), nephritis (3%) and Guillain Barre syndrome (3%). Median onset of symptoms was 36 days (range 20 to 56) for grade  $< 3$  irAEs and 41 days (range 20 to 95) for grade  $\geq 3$  irAEs which is also consistent with the current data.

Numerous clinical and molecular biomarkers have been investigated, aiming to characterize high risk of irAEs patients (3). These biomarkers include blood cell analysis, chemokines/cytokines, autoantibodies, and genetic predisposition, such as human leukocyte antigen haplotype. Among other, emerging candidates are immune-cell subsets, T-cell repertoire, faecal microbiome, and tumour genomics characterization.

History of autoimmune disease represents the most commonly used clinical criterion for ICI patient selection. Data about toxicity in patients with a history of autoimmune disease are limited in this situation because of the frequent exclusion of these patients in clinical trials. Still, initiating ICI with known autoimmune disease seems to have no more risk of severe irAEs and similar antitumour response but more likely discontinue their ICI due to an irAEs or higher risk an irAEs specific to their condition (colitis when history of Crohn disease for example) (13). In this study, association between autoimmune history and irAEs was not tested because of little data available (6 patients with autoimmune disorder at baseline).

Other clinical features presented conflicting findings : lower performance status, sarcopenia and female sex seems to confer heightened risk of irAEs (14) (15) whereas in another study, male and older patients had increased incidence of hypophysitis (16). In our study, the only clinical feature that seems to be associated with grade  $\geq 3$  irAEs was ECOG PS 2-3.

The incidence of irAEs appears to increase with the administered dose of ICI. Differences in incidence of irAEs according to ICI combination dose level was well evaluated in the Checkmate 511 trial who compared two dosing regimens for Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma: Nivolumab 1mg/kg plus Ipilimumab 3mg/kg every three weeks (Nivo1+Ipi3) and Nivolumab 3mg/kg plus Ipilimumab 1mg/kg every three weeks (Nivo3+Ipi1) (17). Incidence of grade  $\geq 3$  irAEs was 34% in Nivo3+Ipi1 versus 48% in Nivo1+Ipi3 ( $p = 0.006$ ). There was also a higher rate in discontinuation in the Nivo1+Ipi3 group (33.1% vs 23.9%). Lower rates of treatment related grade 3-4 AEs were particularly seen for colitis, increased ALT and AST, and endocrine AEs. There were no meaningful differences between the groups for any efficacy endpoint (17). Here, the findings were consistent, the Nivo3+Ipi1 group was less likely to present grade  $\geq 3$  irAEs (OR 0.57, 95%CI [0.24-1.4],  $p = 0.22$ ), although results are non-significant.

Several publications have assessed blood count parameters for associations with irAEs with inconsistent results. Higher baseline lymphocyte counts ( $> 2$  G/l) were associated with irAEs (18). Increased neutrophil/lymphocyte ratio seems to be correlated to increased risk of grade 3 and 4

gastrointestinal or respiratory irAEs with anti PD-1 therapy (19). Conversely, a derived neutrophil/lymphocyte ratio (dNLR) greater than 3 at baseline was correlated with low risk of irAEs in patients treated with Pembrolizumab (20). The French REISAMIC registry found that elevated neutrophil/lymphocyte ratio was a predictive factor for very severe irAEs (grade 4 or 5) (21). Neutrophil/lymphocyte ratio has the advantage of being readily available and inexpensive but seems to be inadequately sensitive and specific for utility. In our study, no significant association was found with neutrophil/lymphocyte ratio and grade  $\geq 3$  irAEs.

Baseline comedications of patients undergoing ICI treatment could also modulate the risk of irAEs occurrence. Previous studies suggested that the use of proton pump inhibitors (PPI) while receiving ICI may lead to worse clinical outcomes or increased toxicity.

A recent retrospective study with data from Checkmate 066, 067 and 069 found insufficient evidence to support meaningful associations between PPI use and ICI efficacy in patients with advanced melanoma (29). A French study examined the effect of co-medications given at ICI initiation on irAEs occurrence in 635 patients. In 239 patients receiving PPI, median OS and PFS were significantly reduced compared with patients with no PPI (OS 9 months vs 26.5 months,  $p < 0.001$ , PFS 3.5 months vs 8 months,  $p = 0.002$ ) (30). Baseline prescription of PPI was associated with decreased occurrence of irAEs: irAEs occurred in 50% of patients without PPI while only 33% of patients receiving PPI (OR 0.53, 95%CI [0.36-0.75]  $p < 0.001$ ). Here, out of 16 patients who were treated with PPI at the initiation of ICI, 7 (12.5%) experienced grade  $< 3$  irAEs while 9 (25%) experienced grade  $\geq 3$  irAEs, OR 2.47 [95%CI 0.54-11.26] in multivariate analysis, with  $p$  value close to significance (0.24).

One of the most discussed points about irAEs is its association with ICI efficacy and cancer outcomes. IrAEs resulting from activation of autoreactive T cells, we could hypothesise that patients who develop irAEs theoretically have T cells that are more responsive to ICI than those without irAEs. In our study, we found a positive association between grade  $\geq 3$  irAEs occurrence and overall survival (figure 1). Several publications showed a positive association between development of irAEs and anti-tumour responses to ICI (31) (32) with the hypothesis that both anti-tumour response and development of irAEs are evidence of robust immune reaction. In patients with NSCLC treated with Nivolumab, objective response rate and progression free survival were significantly better in the irAE group than in the non-irAE (57% vs 12% and 12 months vs 3.6 months respectively, HR for PFS 0.43, 95%CI[0.21-0.83],  $p = 0.013$ ) (33). Similarly, in patients with advanced melanoma treated with Pembrolizumab, occurrence of irAEs was associated with longer recurrence-free survival (HR 0.61, 95%CI [0.39-0.95],  $p = 0.03$ ) (32). Moreover, vitiligo, rash and pruritus are cutaneous effects correlated with improved outcomes in patients treated for advanced melanoma (34). More than only occurrence, grade of irAEs seems to

play a central role in patient's outcomes. In a large retrospective cohort of 290 patients treated with ICI for advanced cancer, patients with grade  $\geq 3$  irAEs had improved overall survival (15 months vs 8 months, HR 0.6, 95% CI [0.3-1.2],  $p=0.1$ ) and longer median time to progression (30 weeks vs. 10 weeks, HR 0.4, 95% CI [0.2-0.8],  $p=0.0040$ ) when compared to those without grade  $\geq 3$  irAEs (35). In contrast to these data, another study found that low-grade irAEs occurrence was associated with higher overall response rate (ORR) (OR 3.07, 95% CI [1.2-7.7],  $p=0.017$ ) and longer time to next therapy or death (TTNTD) (HR 0.52,  $p=0.008$ ) (36). Nevertheless, others publications showed poorer outcomes in patients with irAEs such as pneumonitis (37). Indeed, among patients receiving PD-1 inhibitors for advanced NSCLC, patients with immune related pneumonitis had significantly lower survival rate than those without (8.7 months vs 23 months,  $p=0.015$ ) and tended to not receive next-line treatment (38). This could be explained by the morbidity resulting from severe irAEs and the immune suppression intervention used to manage these toxicities.

There are several limitations of our study. Sample size is limited and retrospective design involves less reliability and data accuracy. Too many data were missing, especially biological variables such as ANA level that could have been of interest.

So far, none of the proposed biomarkers in the literature has shown sufficient accuracy in predicting or signalling irAEs to be of value for clinical practice. The most interesting approach would be a biomarker that could be measured before exposure to the drug, then combined with clinical characteristics to give a multivariate predictor of risk of toxicity. Future prospective studies using standardized sampling and analyses should be performed in well powered cohorts to accurately predict risk of irAE development in patients undergoing ICI treatment. Ultimately, a clinical trial could be proposed in order to randomized high risk patients of irAEs into a personalized care pathway versus the standard follow-up. A personalized care pathway could be a more intensive clinical monitoring of the patients with electronic patient-reported outcomes or lower ICIs dosing. This could help to early diagnose irAEs, early discontinue ICIs and enable early immunosuppressive management.

## **Conclusion**

ICI have undeniably revolutionized the treatment of many solid cancers but extension of their prescription, especially in combination, led to inflammatory syndromes that can be severe and compromise continued treatment. It is therefore urgent to determine the population most at risk for development of these adverse events. Our results were consistent with the international literature in regard to irAEs rate, type of toxicity and potential markers associated with immune toxicity. As a result of sample size and retrospective design, this study failed to show sufficient accuracy to

robustly predict irAEs. Future prospective studies will try to establish a multimodal predictive score of severe irAEs at baseline. A clearer understanding of irAEs risk factors will then lead to improved prevention methods and patient management.

## **Abbreviations**

ICI: Immune checkpoint inhibitors

IrAEs: immune related adverse events

CTLA-4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4

PD-1: Programmed cell Death protein 1

PFS: Progression Free Survival

OS: Overall Survival

HR: hazard ratio

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

RPC: reactive protein C

ANA: Antinuclear antibody

BMI: Body Mass Index

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans status

PPI: Proton pump inhibitors

ORR: overall response rate

## **Financial support and sponsorship**

None

## **Conflict of interest statement**

There are no conflicts of interest.

## References

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. juill 2017;28:iv119-42.
2. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events—A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 11 févr 2021;10:585311.
3. Urwyler P, Earnshaw I, Bermudez M, Perucha E, Wu W, Ryan S, et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. *Clin Exp Immunol*. mai 2020;200(2):141-54.
4. Itzstein MS von, Khan S, Gerber DE. Investigational Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immune-Related Adverse Event Prediction and Diagnosis. *Clinical Chemistry*. juin 2020;66(6):779.
5. Kourie HR, Klastersky JA. Side-effects of checkpoint inhibitor-based combination therapy. *Current Opinion in Oncology*. juill 2016;28(4):306-13.
6. Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan HK, Stelmes JJ, You B, Dalle S, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *International Journal of Cancer*. 2019;145(3):639-48.
7. Khoja L, Day D, Chen TWW, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Annals of Oncology*. 1 oct 2017;28(10):2377-85.
8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):2020-31.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
10. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 27 nov 2020;5(6):e001079.
11. Xing P, Zhang F, Wang G, Xu Y, Li C, Wang S, et al. Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 4 déc 2019;7:341.
12. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncol*. déc 2018;4(12):1721-8.

13. Kooij MK van der, Suijkerbuijk KPM, Aarts MJB, Berkmortel FWPJ van den, Blank CU, Boers-Sonderen MJ, et al. Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibition in Patients With Melanoma and Preexisting Autoimmune Disease. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 16 févr 2021 [cité 29 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-3419>
14. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, Piccin L, Mocellin S, Pigozzo J, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *J Transl Med*. 11 avr 2018;16:94.
15. Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. *Oncologist*. juin 2019;24(6):e327-37.
16. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-Induced Hypophysitis: A Detailed Longitudinal Analysis in a Large Cohort of Patients With Metastatic Melanoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2014;99(11):4078-85.
17. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 10 avr 2019;37(11):867-75.
18. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee E, Grossman SA. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget*. 14 déc 2017;8(69):114268-80.
19. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, Funakoshi T, Fujimura T, Yamamoto Y, et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab. *Journal of Dermatological Science*. 1 nov 2017;88(2):225-31.
20. Eun Y, Kim IY, Sun JM, Lee J, Cha HS, Koh EM, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci Rep*. 1 oct 2019;9(1):14039.
21. Ruste V, Goldschmidt V, Laparra A, Messayke S, Danlos FX, Romano-Martin P, et al. The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry. *Eur J Cancer*. nov 2021;158:217-24.
22. Head L, Gorden N, Van Gulick R, Amato CM, Frazer-Abel A, Robinson W, et al. Biomarkers to predict immune-related adverse events with checkpoint inhibitors. *JCO*. 10 mars 2019;37(8\_suppl):131-131.

23. Maekura T, Naito M, Tahara M, Ikegami N, Kimura Y, Sonobe S, et al. Predictive Factors of Nivolumab-induced Hypothyroidism in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo*. 1 sept 2017;31(5):1035-9.
24. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Science*. 2018;109(11):3583-90.
25. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 mars 2017;28(3):583-9.
26. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(8):1471-80.
27. Ali OH, Bomze D, Ring SS, Berner F, Fässler M, Diem S, et al. BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 avr 2020;82(4):854-61.
28. Gowen MF, Giles KM, Simpson D, Tchack J, Zhou H, Moran U, et al. Baseline antibody profiles predict toxicity in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal of Translational Medicine*. 2 avr 2018;16(1):82.
29. Homicsko K, Dummer R, Hoeller C, Wolchok JD, Hodi FS, Larkin J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Efficacy of Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *Cancers*. janv 2022;14(9):2300.
30. Kostine M, Mauric E, Tison A, Barnetche T, Barre A, Nikolski M, et al. Baseline co-mediations may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events. *European Journal of Cancer*. 1 nov 2021;157:474-84.
31. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, Tang S, Agarwal S, Brave M, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *JCO*. 20 oct 2019;37(30):2730-7.
32. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo. *JAMA Oncol*. avr 2020;6(4):519-27.
33. Toi Y, Sugawara S, Kawashima Y, Aiba T, Kawana S, Saito R, et al. Association of Immune-Related Adverse Events with Clinical Benefit in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Oncologist*. nov 2018;23(11):1358-65.

34. Quach HT, Dewan AK, Davis EJ, Ancell KK, Fan R, Ye F, et al. Association of Anti-Programmed Cell Death 1 Cutaneous Toxic Effects With Outcomes in Patients With Advanced Melanoma. *JAMA Oncol.* juin 2019;5(6):906-8.
35. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, Hess KR, Hajjar J, Suarez-Almazor ME, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: The MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs.* août 2018;36(4):638-46.
36. Judd J, Zibelman M, Handorf E, O'Neill J, Ramamurthy C, Bentota S, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist.* oct 2017;22(10):1232-7.
37. Suresh K, Naidoo J. Lower Survival in Patients Who Develop Pneumonitis Following Immunotherapy for Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer.* 1 mai 2020;21(3):e169-70.
38. Fukihara J, Sakamoto K, Koyama J, Ito T, Iwano S, Morise M, et al. Prognostic Impact and Risk Factors of Immune-Related Pneumonitis in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Received Programmed Death 1 Inhibitors. *Clinical Lung Cancer.* 1 nov 2019;20(6):442-450.e4.

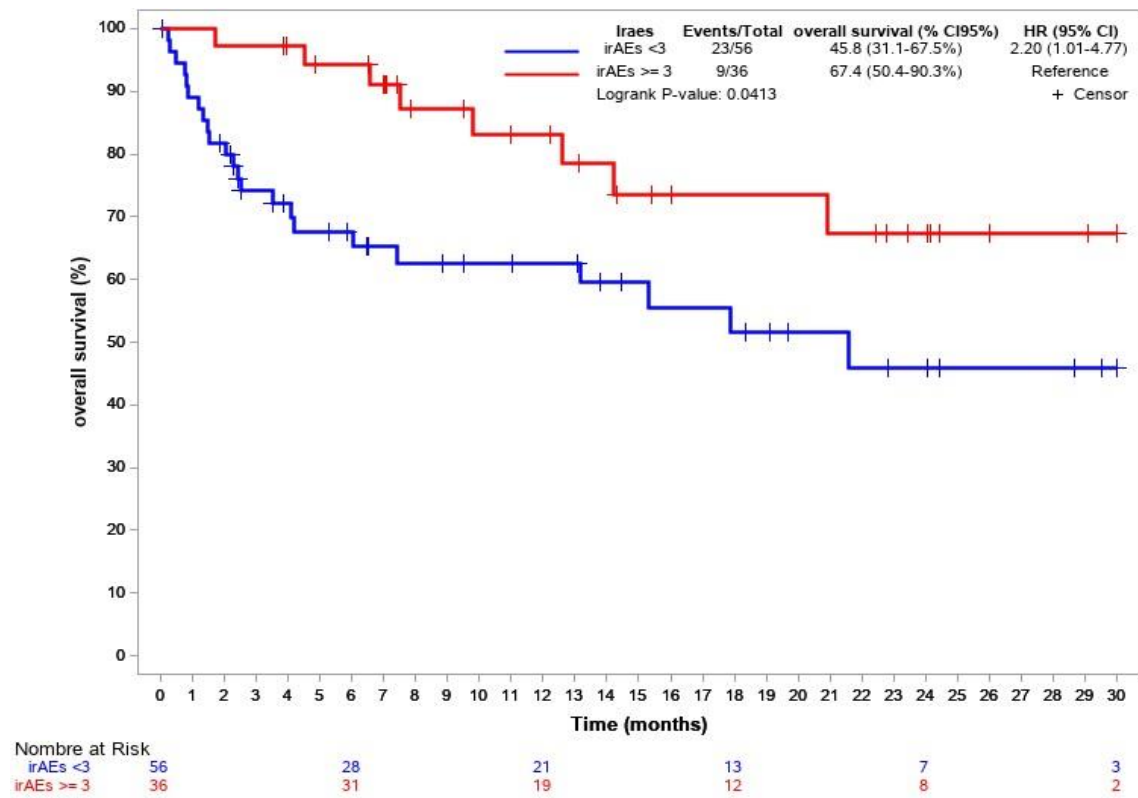
## Tables

<b>Table 1 : Characteristics of the patients at baseline</b>	
<b>Sex</b>	
Female	30 (32.6%)
Male	62 (67.4%)
<b>Age (years at diagnosis)</b>	
N	92
Median	61
Range (min ; max)	20 ; 87
[+ 65 ans]	37 (40%)
[20 - 65 ans]	55 (60%)
<b>BMI</b>	
N	91
Median	25.1
Range (min ; max)	16.1 ; 36.6
Missing	1
<b>Type of cancer</b>	
Renal	29 (32%)
Melanoma	60 (65%)
Mesothelioma	3 (3%)
<b>Dosing</b>	
Nivo3Ipi1	37 (37%)
Nivo1Ipi3	55 (60%)
Missing	3 (3%)
<b>ECOG PS</b>	
0	41 (44.6%)
1	40 (43.5%)
2	10 (10.9%)
3	1 (1.1%)

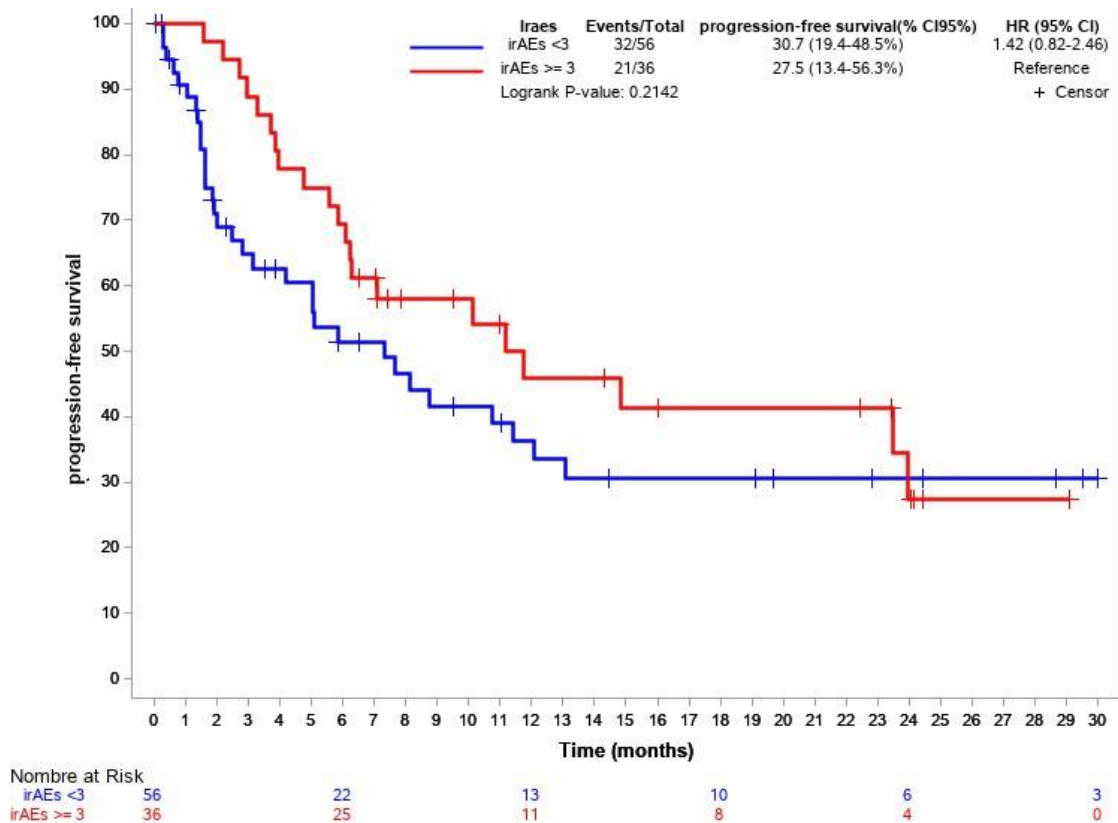
	Any grade irAEs	Grade < 3 irAEs	Grade ≥ 3 irAEs
Median time to irAEs occurrence Days [Range]	40 [20 - 61]	36 [20 - 56]	41 [20 - 95]
Corticoids	35	10	25
Immunosuppressive therapy	6	0	6
Plasma exchange	3	0	3
Intravenous immunoglobulin	3	1	2
Median onset of corticosteroids Days [Range]	6 [3 - 37]	13 [2 - 14]	6 [3 - 37]
Nivolumab stop	30	4	26
Ipilimumab stop	30	3	27

	UNIVARIATE ANALYSIS			MULTIVARIATE ANALYSIS		
	OR for Grade ≥ 3 irAEs	95%CI	P <sub>value</sub>	OR for Grade ≥ 3 irAEs	95%CI	P <sub>value</sub>
<b>Sex</b>						
<i>Male</i>						
<i>Female</i>	0.95	[0.39 ; 2.31]	0.91			
<b>Age at diagnosis (years)</b>	1.004	[0.98 ; 1.03]	0.79			
<b>BMI</b>	<b>1.08</b>	<b>[0.97 ; 1.20]</b>	<b>0.16</b>	<b>1.04</b>	<b>[0.9 ; 1.18]</b>	<b>0.57</b>
<b>ECOG PS</b>						
0 to 1						
2 to 3	<b>7.61</b>	<b>[0.93 ; 62.26]</b>	<b>0.1</b>	<b>3.43</b>	<b>[0.35 ; 33.85]</b>	<b>0.29</b>
<b>Type of cancer</b>						
<i>Renal</i>	1					
<i>Melanoma</i>	1.17	[0.47 ; 2.90]	0.96			
<i>Mesothelioma</i>	< 0.001					
<b>Tobacco</b>						
<i>Yes</i>						
<i>No</i>	0.83	[0.35 ; 1.98]	0.68			
<b>Dosing of ICIs</b>						
<i>Nivo1pi3</i>						
<i>Nivo3pi1</i>	<b>0.57</b>	<b>[0.24 ; 1.40]</b>	<b>0.22</b>			
<b>PPI intake</b>						
<i>Yes</i>						
<i>No</i>	2.33	[0.78 ; 6.97]	0.13	<b>2.47</b>	<b>[0.54 ; 11.26]</b>	<b>0.24</b>
<b>RPC rate (mg/l)</b>	0.99	[0.98 ; 1.001]	0.066			
<b>Neutrophiles/lymphocytes ratio</b>	<b>0.89</b>	<b>[0.76 ; 1.04]</b>	<b>0.13</b>	<b>0.87</b>	<b>[0.71 ; 1.08]</b>	<b>0.22</b>
Lymphocytes (G/l)	0.92	[0.45 ; 1.88]	0.82			
Eosinophiles (G/l)	0.31	[0.01 ; 7.28]	0.47			
Neutrophiles (G/l)	0.82	[0.66 ; 1.01]	0.07			

# Figures



**Figure 1 : Overall Survival according to irAEs grade in the overall population**



**Figure 2 : Progression Free Survival according to irAEs grade in the overall population**

## Discussion

---

L'immunothérapie s'est imposée comme un nouveau pilier des traitements anticancéreux, du stade métastatique au stade adjuvant et néoadjuvant, dans de nombreux types de cancers solides.

Appuyée par le succès des inhibiteurs de CTLA-4 et PD-1/L1, le blocage de nouveaux points de contrôle inhibiteurs tels que LAG-3, TIM-3 ou TIGIT ou la stimulation de coactivateurs comme OX40, 4-1BB ou ICOS apparaît être une approche prometteuse.

La molécule présentant les résultats les plus aboutis actuellement est le relatlimab, un anticorps anti LAG-3 ayant démontré son intérêt en association au nivolumab chez des patients porteurs de mélanome métastatique en première ligne de traitement (11). L'association semble également prometteuse en situation néo-adjuvante (18).

Malgré des résultats encourageants, ces nouvelles cibles du système immunitaire ont également fait l'objet d'études négatives. Ainsi, l'utilisation d'agonistes de CD40 tel que le Sotigalimab ou encore les différents agonistes de GITR à l'étude n'ont pas montré à l'heure actuelle de bénéfice. Suite à ces études, un blocage « triple cible » pourrait apparaître en combinant au duo antiPD-1/antiCTLA-4 un agoniste de coactivateur, avec la question de la séquence et du timing exacts en suspens.

La volonté d'étendre la double immunothérapie à un plus grand nombre de patients notamment en péri opératoire pose le problème des toxicités pouvant être sévères et parfois chroniques chez des patients potentiellement curatifs. Les longues durées de réponse parfois observées sous ICI font également poser la question de la durée de traitement par immunothérapie. Effectivement, si la toxicité aiguë des ICI est de mieux en mieux caractérisée, les effets à long terme sont eux probablement sous-estimés pouvant atteindre jusqu'à 40% des patients (15).

Le défi d'une meilleure prédiction et prise en charge de ces irAEs est d'autant plus important que l'association de plus en plus fréquente des ICI à la chimiothérapie ou d'autres thérapies ciblées induit un spectre de toxicité différent surajouté.

Dans notre étude RETROICITOX présentée précédemment, les données de toxicité induite par l'association de nivolumab et d'ipilimumab sont cohérentes avec les données connues de la littérature en termes de fréquence, de type d'irAEs et de délai d'apparition des symptômes.

Sur les 92 patients analysés, 69.4% ont présenté un irAEs tout grade confondu dont 39.1% de grade  $\geq 3$ . Les irAEs de grade  $\geq 3$  les plus fréquents étaient une hépatite (14%), une colite (13%), une hypophysite (5%), une néphrite (3%) et un syndrome de Guillain Barré (3%).

Le début médian des symptômes était de 36 à 40 jours après le début du traitement.

Parmi les patients ayant présenté un irAEs, 38% ont reçu un traitement par corticoïdes, 6% un traitement immunosuppresseur, 3% des échanges plasmatiques et 3% des immunoglobulines intraveineuses.

En analyse univariée, les facteurs initiaux semblant être associés à la survenue d'irAEs de grade  $\geq 3$  étaient le Performans Status (PS) selon l'OMS à 2-3, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, un taux de CRP (protéine C réactive) bas, l'absence de prise d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) en début de traitement, un rapport neutrophile/lymphocyte bas ainsi qu'une combinaison de dose nivo3/ipi1 par rapport à nivo1/ipi3. Ces associations n'étaient cependant pas significatives.

En analyse multivariée, les seuls facteurs cliniques semblant être associés à la survenue d'irAEs de grade  $\geq 3$ , mais de façon non significative, étaient le PS selon l'OMS à 2-3 par rapport aux patients 0-1 ainsi que l'absence de prise d'IPP au début du traitement.

En population totale, la survie globale était significativement améliorée chez les patients ayant présenté un irAEs de grade  $\geq 3$  (survie globale médiane de 33.5 mois par rapport à 21.6 mois pour les patients avec irAEs grade  $< 3$ , HR 2.2, 95%CI [1.01-4.77],  $p = 0.0413$ ). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence, l'analyse de la survie globale ne faisant pas partie du critère de jugement principal.

Bien que l'étude RETROICITOX soit la plus grande cohorte de vie réelle de patients recevant une double immunothérapie par nivo/ipi, son caractère rétrospectif avec des données manquantes importantes ainsi que le faible nombre de sujets inclus n'a pas permis de montrer de facteurs statistiquement associés à la survenue d'irAEs de grade  $\geq 3$ .

La nécessité d'étendre cette cohorte à d'autres centres et surtout de réaliser de plus larges études prospectives s'avère nécessaire.

Effectivement, jusqu'à présent les facteurs prédictifs de toxicité immuno-médiée ont été identifiés dans de petites cohortes rétrospectives sans puissance suffisante pour prédire de façon fiable la survenue d'irAEs. Nous pensons qu'un modèle prédictif combinant les multiples potentiels biomarqueurs évalués jusqu'à présent (cliniques, biologiques, immunologiques, microbiote) développé au sein de cohortes prospectives bien menées pourrait atteindre suffisamment de précision et de puissance pour anticiper et prédire les irAEs. Le projet ICITox, large cohorte prospective de patients sous combinaison d'ICI, pourrait, en prolongation de l'étude RETROICITOX, répondre à ces besoins. En proposant une signature multimodale fiable prédictive d'irAEs chez des patients traités par combinaison d'ICI, la possibilité finale d'un essai clinique randomisant les patients à haut risque d'irAEs selon la signature vers un parcours de soins personnalisé par rapport à un suivi standard pourrait démontrer l'utilité clinique de ces scores prédictifs.

Même si une meilleure anticipation des irAEs est une étape clé, améliorer la prise en charge de ces toxicités est également un défi important. Par-delà l'utilisation de la corticothérapie systémique en traitement des irAEs, l'utilisation de molécules immunosuppressives touchant des molécules comme le TNF (tumor necrosis factor) alpha ou certaines IL qui jouent des rôles pléiotropes dans l'immunité, semble prometteur. Ainsi, l'infliximab (anti TNF alpha) utilisé pour traiter les colites immuno-induites présente des données expérimentales suggérant un effet antitumoral synergique avec les anti PD-1 chez des souris atteintes de mélanome (19) (20). De façon similaire, la combinaison d'antiIL-6 et d'ICI sur des modèles murins de mélanome améliorerait la réponse antitumorale et atténuait les toxicités auto-immunes (21). Ce rationnel d'associer des ICI à certains immunosuppresseurs pour obtenir un effet découplant s'avère très prometteur et conforte la nécessité de davantage d'études afin de connaître le meilleur régime à utiliser sans amoindrir l'efficacité des ICI.

Une autre approche visant à améliorer les taux de réponse sans augmenter les phénomènes d'auto-immunité induits par les combinaisons d'ICI serait d'adjoindre à un ICI une thérapie permettant de sensibiliser le système immunitaire de l'hôte à la tumeur. C'est le cas des vaccins spécifiques d'un néo-antigène tumoral avec des études de phase I actuellement en cours en association à l'ipilimumab (*NCT02950766*) ou au nivolumab (*NCT02897765*).

Une approche multimodale combinant différentes immunothérapies au sens large semble être une option intéressante ; l'immunothérapie actuelle, au sens modulateur de checkpoint immunitaire, apparaissant comme la partie émergée d'un ensemble plus complexe de traitements.

## Conclusion

---

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont révolutionné la prise en charge de nombreuses tumeurs solides en s'imposant comme standard de traitement. Cependant, l'efficacité restreinte à une partie seulement des patients, a impliqué d'élargir le répertoire des points de contrôle actuellement connus afin de trouver des alternatives thérapeutiques.

La revue de la littérature présentée dans ce travail a ainsi synthétisé les différentes molécules en cours d'évaluation, nouveaux inhibiteurs et coactivateurs de points de contrôle immunitaires, en association aux ICI classiques.

L'extension d'indication des ICI, notamment en combinaison, conduit à une majoration des effets secondaires immuno-induits pouvant être sévères et compromettant la poursuite du traitement. Notre étude RETROICITOX a démontré un profil de toxicité immuno-médiée cohérent par rapport aux données actuelles de la littérature en termes de fréquence, de type de toxicité et de délai d'apparition. Son caractère rétrospectif et son faible nombre de sujets inclus n'a pas permis de mettre en évidence d'association statistiquement significative entre la survenue d'irAEs de grade  $\geq 3$  et les différents facteurs analysés bien qu'une tendance se dégage pour le statut OMS 2-3 et l'absence de prise d'IPP. En concordance avec les données connues, la survenue d'irAEs de grade  $\geq 3$  était associée dans cette étude à une amélioration de la survie globale.

Ces résultats soulignent la nécessité de plus larges études prospectives de patients sous combinaison d'ICI afin de prédire et d'anticiper avec fiabilité la survenue d'irAEs.

## **Abréviations**

AMM : autorisation de mise sur le marché

IMDC : International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database

MSI : instabilité microsatellitaire

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

NK: Natural Killer

CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4

PD-1: programmed cell death protein 1

PD-L1: programmed death-ligand 1

ICI : inhibiteur de checkpoint immunitaire

CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules

IrAEs : immune relative adverse events

IFN : interféron

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

mTOR: mechanistic target of rapamycin

TNF: tumor necrosis factor

IL : interleukine

PS : performans status

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IMC : indice de masse corporelle

CRP : protéine C réactive

# Bibliographie

---

1. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *International Journal of Cancer*. 2009;125(8):1747-54.
2. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):651-68.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *JCO*. 10 janv 2022;40(2):127-37.
4. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 27 nov 2020;5(6):e001079.
5. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 30 janv 2021;397(10272):375-86.
6. Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *The Lancet Oncology*. 1 déc 2017;18(12):e731-41.
7. Daniela Bruni, Helen K. Angell, Jérôme Galon. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nature reviews Cancer*. 4 août 2020;(20):662-80.
8. Kalbasi A, Ribas A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. *Nat Rev Immunol*. janv 2020;20(1):25-39.
9. Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy. *Cancer Discov*. févr 2016;6(2):202-16.
10. 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*. sept 2016;375(9):819-29.
11. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 6 janv 2022;386(1):24-34.
12. 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. *European Journal of Cancer*. 1 févr 2016;54:139-48.

13. Conroy M, Naidoo J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun.* déc 2022;13(1):392.
14. Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan HK, Stelmes JJ, You B, Dalle S, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors. *International Journal of Cancer.* 2019;145(3):639-48.
15. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* avr 2022;19(4):254-67.
16. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events—A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 11 févr 2021;10:585311.
17. Morad G, Helmink BA, Sharma P, Wargo JA. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* 14 oct 2021;184(21):5309-37.
18. Amaria RN, Postow MA, Tetzlaff MT, Ross MI, Glitza IC, McQuade JL, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. *JCO.* 20 mai 2021;39(15\_suppl):9502-9502.
19. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, Imbert C, Gilhodes J, Filleron T, et al. TNF $\alpha$  blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun.* 22 déc 2017;8:2256.
20. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, Ma J, Bassett RL, Abdel-Wahab N, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer.* 11 oct 2018;6:103.
21. Hailemichael Y, Johnson DH, Abdel-Wahab N, Foo WC, Bentebibel SE, Daher M, et al. Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity. *Cancer Cell.* 9 mai 2022;40(5):509-523.e6.

## *SERMENT*

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## **Combinaisons d'immunothérapie en oncologie solide : état de l'art, perspectives et toxicité.**

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont révolutionné la prise en charge et conduit à des progrès majeurs en oncologie. Appuyée par le succès de l'association d'anti-PD-1 (Programmed cell Death-1) et d'anti-CTLA-4 (Cytotoxic-T-lymphocyte associated antigen 4) dans le mélanome notamment, la perspective de nouvelles associations d'immunothérapie paraît être une opportunité majeure d'améliorer le pronostic des patients. Nous présenterons dans un premier temps une revue des combinaisons d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire validées pour le traitement des tumeurs solides ainsi qu'une synthèse des cibles émergentes ayant des données précliniques encourageantes et faisant actuellement l'objet d'essais cliniques. Puis, la principale limite de ces combinaisons étant l'apparition d'un nouveau spectre de toxicités immuno-induites non négligeables, nous présenterons les résultats d'une cohorte multicentrique rétrospective de patients traités par Nivolumab et Ipilimumab (RETROICITOX) dont l'objectif est d'identifier des marqueurs associés à la survenue de toxicité immuno-médiée.

## **Cancer immunotherapy combinations: current practices, perspectives and toxicity.**

T cell checkpoint blockade therapies have revolutionized treatment protocols and prognosis in patients with cancer. Pointed out by the success of PD-1 plus CTLA-4 blockade in patients with melanoma, the perspective of new synergistic immunotherapy combinations seems to be an important opportunity to improve outcomes for patients. We will first focus on a review of immunotherapy combinations that are approved in solid tumors and emerging targets with reported pre-clinical efficacy which are currently evaluated through ongoing clinical trials. The main limit of immunotherapy combination being the occurrence of immune-related adverse events that can be severe and challenging to manage, we will then present RETROICITOX results, a retrospective multicentric study of patients treated with Nivolumab and Ipilimumab with the aim to identify predictive factors of immune-related adverse events.

### **Mots-clés**

Cancer ; inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ; anti CTLA-4 ; anti PD-1/L1 ; toxicité immuno-induite.

### **Spécialité**

Oncologie médicale