

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Association entre  
les séjours hospitaliers avec infection  
et la survie globale  
des patients traités par ipilimumab :  
analyse de 1585 patients du PMSI.**

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 11 décembre 2020  
à 18h00 au pôle recherche

**Par Pierre-Yves Cren**

---

**Jury**

**Président**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Directeurs de thèse**

**Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD**

**Monsieur le Docteur Nicolas BERTRAND**

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

|               |   |
|---------------|---|
| <b>ADN</b>    | Acide désoxyribonucléique   |
| <b>AMM</b>    | Autorisation de mise sur le marché  |
| <b>ANSM</b>   | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé   |
| <b>ARS</b>    | Agence Régionale de Santé   |
| <b>ATIH</b>   | Agence Technique de l'Information Hospitalière  |
| <b>ATU</b>    | <i>Autorisation temporaire d'utilisation</i>  |
| <b>C1</b>     | <i>First ever course of ipilimumab</i>  |
| <b>CAR-T</b>  | Chimeric Antigen Receptor-T   |
| <b>CCAM</b>   | Classification Commune des Actes Médicaux   |
| <b>CCAM</b>   | <i>French common classification of medical procedures</i>   |
| <b>CDU</b>    | <i>French common dispensing unit</i>  |
| <b>CI</b>     | <i>Confidence interval</i>  |
| <b>CIM</b>    | Classification Internationale des Maladies  |
| <b>CMD</b>    | Catégorie Majeure de Diagnostic   |
| <b>DGF</b>    | Dotation Globale de Fonctionnement  |
| <b>DIM</b>    | Département de l'Information Médicale   |
| <b>DMI</b>    | Dispositifs Médicaux Implantables   |
| <b>DMS</b>    | Durée Moyenne de Séjour   |
| <b>DP</b>     | Diagnostic Principal  |
| <b>EGF-R</b>  | Epidermal Growth Factor Receptor  |
| <b>GHM</b>    | Groupe Homogène de Malades  |
| <b>GHS</b>    | Groupe Homogène de Séjours  |
| <b>HR</b>     | <i>Hazard ratio</i>   |
| <b>ICD-10</b> | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (voir CIM)</i> |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>ICI</b>        | <i>Immune checkpoint inhibitor</i>                                 |
| <b>ICI</b>        | Inhibiteur de point de Contrôle Immunitaire                        |
| <b>IGS2</b>       | Indice de Gravité Simplifié, deuxième version                      |
| <b>INCA</b>       | <i>French National Cancer Institute</i>                            |
| <b>IQR</b>        | <i>Interquartile range</i>   |
| <b>MAP-kinase</b> | <i>Mitogen-activated protein kinase</i>                            |
| <b>MCO</b>        | Médecine Chirurgie Obstétrique (= court séjour)                    |
| <b>MEK1</b>       | <i>Mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1</i>   |
| <b>MEK2</b>       | <i>Mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 2</i>   |
| <b>MERRI</b>      | Mission d'Enseignement Recherche Référence et Innovation           |
| <b>MIGAC</b>      | Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation       |
| <b>OMS</b>        | Organisation Mondiale de la Santé                                  |
| <b>OQN</b>        | Objectif Quantifié National  |
| <b>PMSI</b>       | Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information             |
| <b>PMSI</b>       | <i>French National Hospital Discharge Summary Database</i>         |
| <b>RSA</b>        | Résumé de Sortie Anonymisé   |
| <b>RSS</b>        | Résumé de Sortie Standardisé                                       |
| <b>SD</b>         | <i>Standard deviation</i>  |
| <b>SGBD</b>       | Système de Gestion de Bases de Données                             |
| <b>SNDS</b>       | Système National des Données de Santé                              |
| <b>SNIIRAM</b>    | Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie |
| <b>SSR</b>        | Soins de Suite et de Réadaptation (= moyen séjour)                 |
| <b>TAA, T2A</b>   | Tarifcation A l'Activité   |
| <b>UCD</b>        | Unité Commune de Dispensation                                      |
| <b>UM</b>         | Unité Médicale   |
| <b>VEGF-A</b>     | <i>Vascular endothelial growth factor A</i>                        |

**VEGF-R** Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

**WHO** *World Health Organization* (voir OMS)

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Avertissement .....   | 2  |
| Remerciements.....  | 3  |
| Sigles .....  | 9  |
| Sommaire.....   | 12 |
| Préambule.....  | 14 |
| Introduction .....  | 15 |
| 1 Immunité et cancer .....  | 15 |
| 1.1 Immunoédition .....   | 15 |
| 1.2 Historique des immunothérapies .....                                | 16 |
| 1.3 Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire .....              | 17 |
| 1.4 Notion de charge mutationnelle .....                                | 18 |
| 2 Le mélanome, modèle type d'étude de l'immunothérapie .....            | 18 |
| 2.1 Immunogénicité du mélanome.....                                     | 18 |
| 2.2 Épidémiologie du mélanome .....                                     | 19 |
| 2.3 Arsenal thérapeutique du mélanome.....                              | 19 |
| 2.3.1 Les chimiothérapies .....   | 20 |
| 2.3.2 Les immunothérapies.....  | 20 |
| 2.3.3 Les thérapies ciblées .....                                       | 21 |
| 3 Antibiothérapie.....  | 21 |
| 4 Microbiote intestinal .....   | 23 |
| 4.1 Généralités .....   | 23 |
| 4.2 Liens entre microbiote intestinal et immunité.....                  | 24 |
| 4.3 Liens entre microbiote intestinal et antibiothérapie.....           | 25 |
| 5 Impact de l'antibiothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie..... | 26 |
| 5.1 Données précliniques .....  | 26 |
| 5.2 Données cliniques .....   | 27 |
| 6 Possibilités ouvertes par la réutilisation de données .....           | 28 |
| 6.1 Données massives .....  | 28 |
| 6.2 Réutilisation de données .....                                      | 29 |
| 6.3 Programme de médicalisation des systèmes d'information.....         | 30 |
| 7 Objectifs.....  | 31 |
| Article en anglais.....   | 32 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | Abstract.....                               | 32 |
| 1.1 | Background.....                             | 32 |
| 1.2 | Methods.....                                | 32 |
| 1.3 | Results.....                                | 32 |
| 1.4 | Conclusions.....                            | 32 |
| 2   | Keywords.....                               | 32 |
| 3   | Introduction.....                           | 33 |
| 4   | Material & methods.....                     | 34 |
| 4.1 | Study design and data source.....           | 34 |
| 4.2 | Study population.....                       | 34 |
| 4.3 | Study variables.....                        | 34 |
| 4.4 | Statistical analysis.....                   | 35 |
| 5   | Results.....                                | 35 |
| 5.1 | Patient population and characteristics..... | 35 |
| 5.2 | The main analysis.....                      | 36 |
| 5.3 | The sensitivity analysis.....               | 38 |
| 5.4 | The negative control analysis.....          | 38 |
| 6   | Discussion.....                             | 38 |
|     | Discussion en Français.....                 | 40 |
|     | Liste des tables.....                       | 43 |
|     | Liste des figures.....                      | 44 |
|     | Liste des annexes.....                      | 45 |
|     | Références.....                             | 46 |
|     | Annexes.....                                | 53 |

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il a été accepté en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il a été accepté le lundi 2 novembre 2020 pour publication dans *Oncolmmunology*.  
Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par *Oncolmmunology* (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Introduction

## 1 Immunité et cancer

### 1.1 Immunoédition

Les liens entre immunité et cancer ont été évoqués dès 1957 par Sir Burnet [1]. Il a développé parmi les premiers la notion d'immunosurveillance : le système immunitaire pourrait reconnaître et détruire les cellules cancéreuses naissantes, et ainsi empêcher l'apparition d'une tumeur maligne. Son hypothèse d'immunosurveillance est revenue au premier plan de la recherche en oncologie depuis 20 ans environ [2,3].

On parle désormais d'immunoédition [3]. Cette notion inclut la dualité que l'on peut observer : à la fois la capacité du système immunitaire à protéger son hôte de l'émergence de cellules anormales (immunosurveillance), et d'un autre côté la capacité de certains clones cellulaires à se multiplier de manière anarchique aboutissant à l'apparition d'un cancer (échappement) (Figure 1).

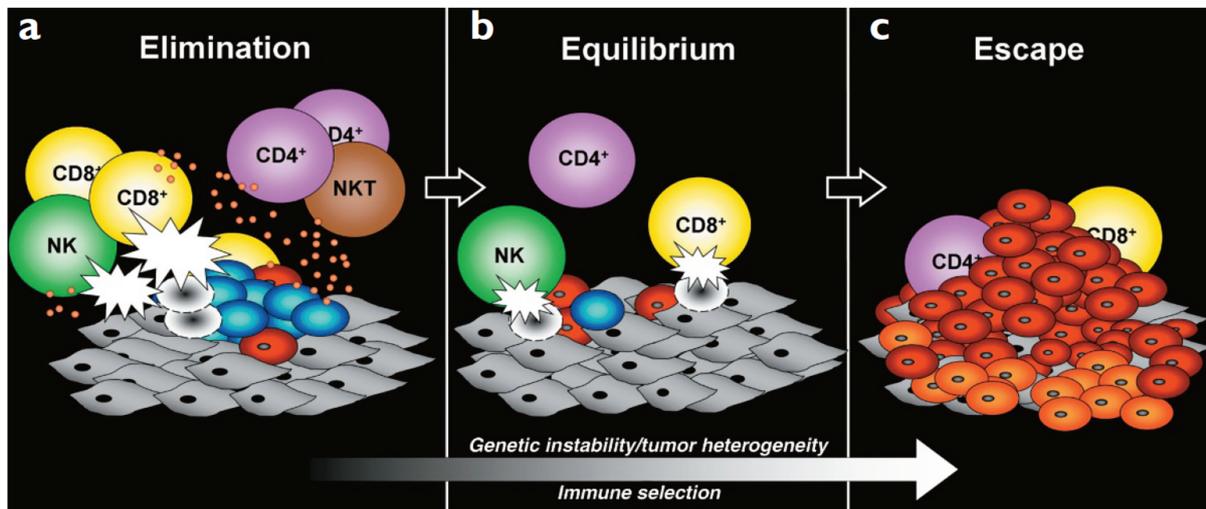


Figure 1: Les trois « E » de l'immunoédition : (a) Élimination, c'est-à-dire l'immunosurveillance, (b) Équilibre, (c) Échappement, d'après [3]

La phase d'immunosurveillance fait intervenir à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative et aboutit à l'élimination de cellules aux capacités de prolifération anormales [2]. La phase d'équilibre est la plus dynamique, et probablement la plus longue des 3 phases [3]. Le système immunitaire y exerce une pression de sélection sur les cellules tumorales. Cela contient leur prolifération mais ne les fait pas totalement disparaître. C'est une phase de sélection cellulaire, pendant laquelle peuvent émerger certains clones cellulaires ayant acquis des mutations de résistance au système immunitaire. Cette phase peut donc aboutir à l'immunoéchappement, et à l'apparition d'une tumeur maligne.

C'est sur ce rationnel physiopathologique que l'idée de développer des thérapeutiques anticancéreuses visant à restaurer l'immunosurveillance a émergé.

## 1.2 Historique des immunothérapies

L'idée d'éliminer les cellules cancéreuses en stimulant le propre système immunitaire du patient n'est pas nouvelle. Ainsi, les médecins égyptiens appliquaient un cataplasme sur la tumeur, puis pratiquaient une incision de celle-ci, afin de conduire à une réaction inflammatoire dans l'environnement direct de la tumeur [4]. À la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, le chirurgien William B. Coley appliquait un lysat bactérien inactivé à la chaleur composé de *Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens*, appelé « toxine de Coley » sur plusieurs sarcomes osseux [5]. Plus récemment, on peut citer les instillations intra-vésicales du bacille de Calmette et Guérin dans le traitement adjuvant des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculature, ainsi que l'administration d'interféron alpha, une cytokine produite par les cellules infectées par un virus, chez des patients atteints notamment de lymphome, de sarcome de Kaposi, de cancer du rein ou de mélanome [4].

Cependant, malgré ces différentes initiatives historiques, il a fallu attendre le début des années 2010 pour voir les nouvelles molécules d'immunothérapie bouleverser l'arsenal thérapeutique de l'oncologie.

Le développement de ces nouvelles immunothérapies, ainsi que celui des thérapies ciblées, ont constitué alors un changement complet de paradigme. L'oncologie médicale devient une médecine de précision, de plus en plus personnalisée à chaque patient. La connaissance de la cancérogénèse se complexifie, aboutissant à une multiplication des cibles thérapeutiques, comme en témoigne la Figure 2.

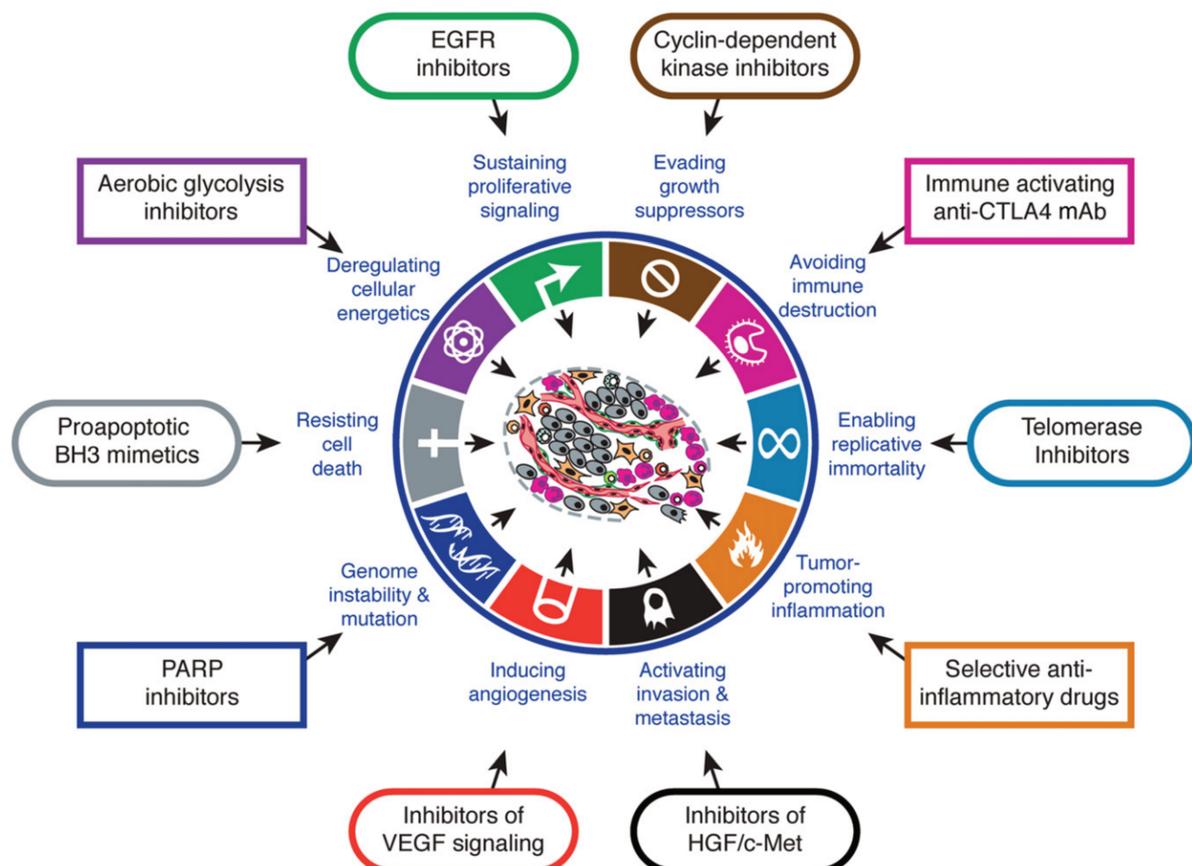


Figure 2 : Ciblage thérapeutique en fonction des caractéristiques des cellules cancéreuses, d'après [6].

### 1.3 Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Parmi ces nouvelles immunothérapies, nous parlerons ici exclusivement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI). Nous n'aborderons pas les thérapies cellulaires et géniques dont font partie les cellules CAR-T notamment. Les « points de contrôle immunitaire » sont des éléments clés des mécanismes d'inhibition des lymphocytes T. On peut ici citer les principaux points de contrôle immunitaire connus : CTLA-4, PD-1 et PD-L1. Ces derniers peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs des points de contrôle immunitaire », ou « *immune check-point inhibitors* » en anglais. Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter contre les cellules tumorales [7].

Les ICI regroupent donc les anti-CTLA-4, les anti-PD-1 et les anti-PD-L1. Leur mode d'action est commun et permet de réactiver le système immunitaire, notamment en levant l'inhibition lymphocytaire (Figure 3 et Figure 4) [7,8].

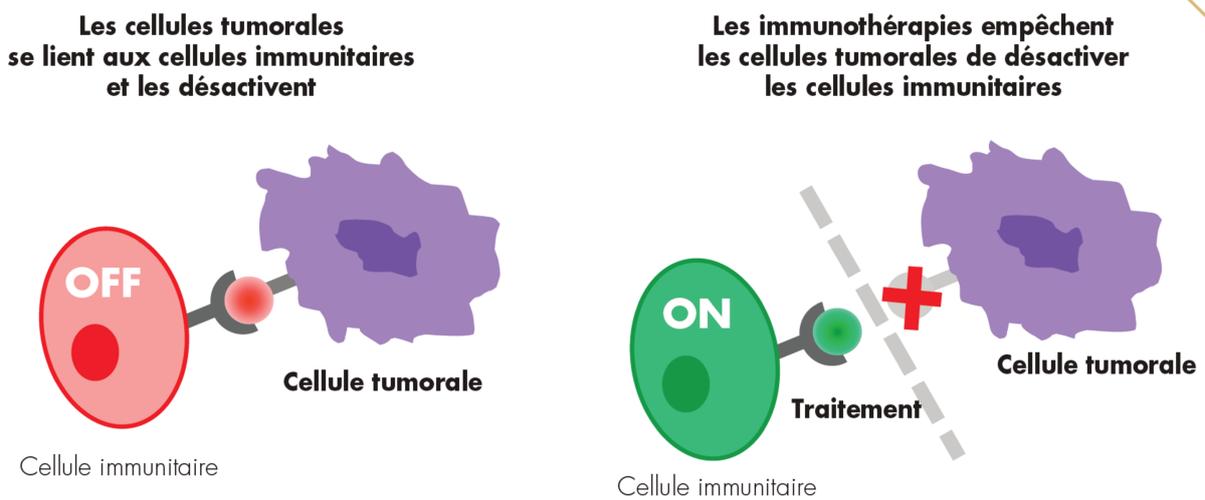


Figure 3: Comment les immunothérapies anti-cancéreuses fonctionnent-elles ? d'après [8].

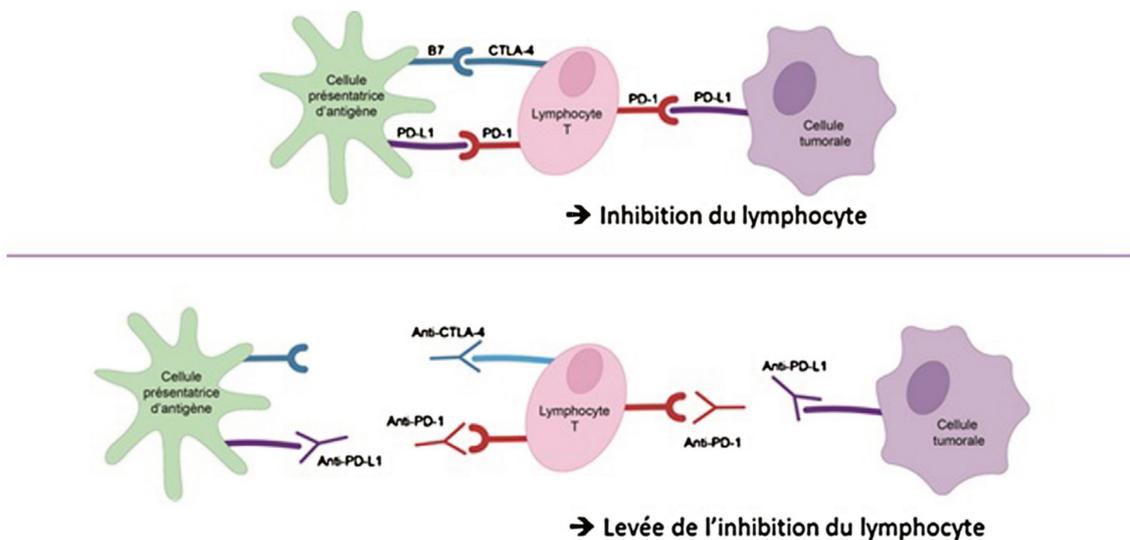


Figure 4: Mécanismes d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, d'après [7].

Le prix Nobel de médecine est venu saluer en 2018 ces innovations thérapeutiques majeures. James P. Allison et Tasuku Honjo ont été récompensés pour leurs travaux sur les anti-CTLA4 et les anti-PD1.

## 1.4 Notion de charge mutationnelle

La prévalence des mutations somatiques est très variable en fonction du type de cancer, allant d'environ 0,001 par mégabase à plus de 400 par mégabase. Les cancers liés à des expositions chroniques mutagènes sont ceux où le plus fort taux de mutations somatiques est retrouvé. Il s'agit par exemple des cancers bronchiques avec l'exposition au tabagisme, ou du mélanome avec l'exposition aux rayonnements ultraviolets (Figure 5).

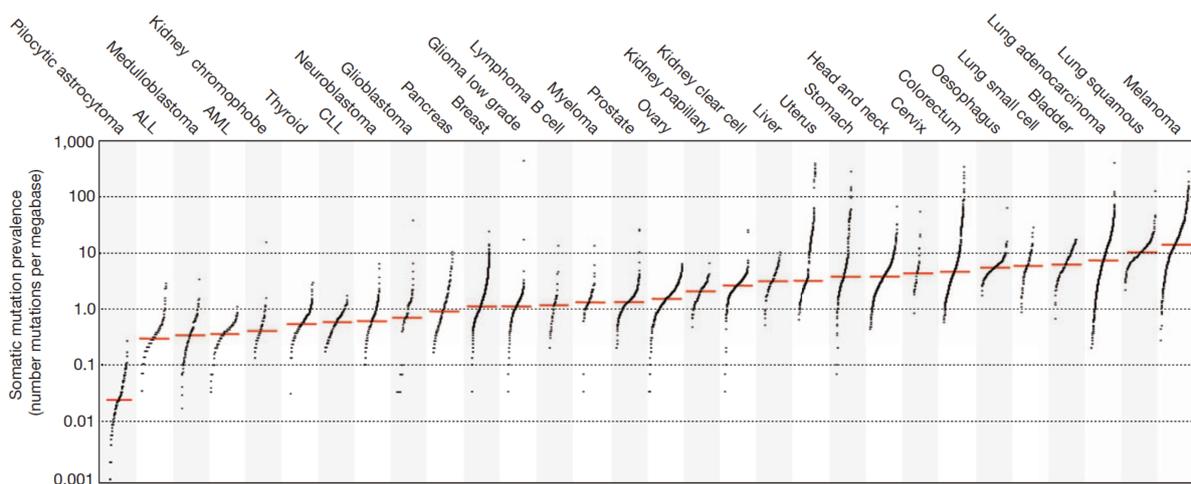


Figure 5: Prévalence des mutations somatiques en fonction des différents cancers, d'après [9].

La présence de mutations somatiques peut notamment aboutir au développement de protéines aberrantes et à l'expression de néoantigènes tumoraux [10]. Ces néoantigènes jouent un rôle clé dans la réponse aux ICI [11].

Au total, un taux élevé de mutations somatiques apparaît prédictif d'une meilleure réponse aux ICI, en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale [11].

## 2 Le mélanome, modèle type d'étude de l'immunothérapie

Les données de ce travail concernent exclusivement le mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Le mélanome est en effet le premier et seul cancer jusqu'en 2014 qui bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché pour un ICI, et les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) disponibles pour ce travail s'arrêtaient aux séjours hospitaliers de décembre 2014.

### 2.1 Immunogénicité du mélanome

Comme nous l'avons vu précédemment, le mélanome est le premier cancer en termes de charge mutationnelle. C'est ainsi qu'il est naturellement devenu le premier grand modèle d'étude des ICI.

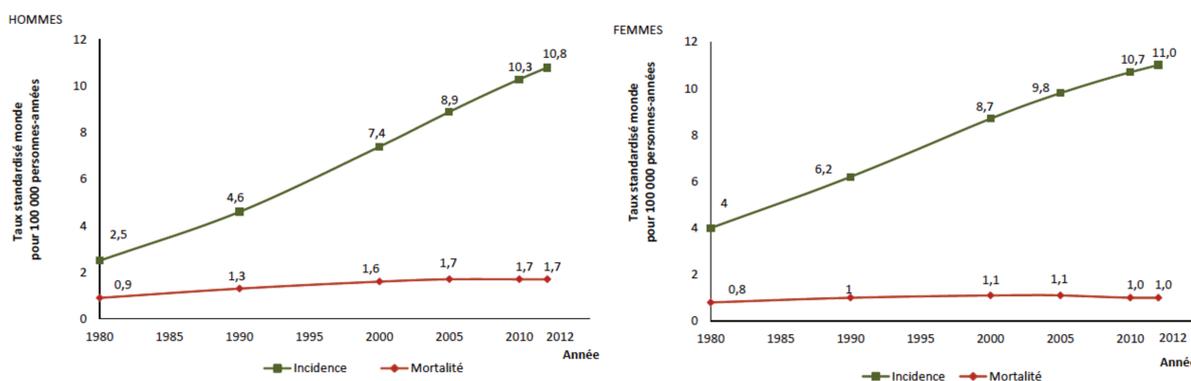
Les premières études cliniques étudiant l'efficacité d'un ICI dans le cadre de mélanomes avancés ont confirmé cette attente en montrant des résultats exceptionnels en termes de survie [12,13].

## 2.2 Épidémiologie du mélanome

L'épidémiologie des cancers est suivie très précisément par l'Institut National du Cancer [14].

Concernant l'incidence du mélanome, il s'agit du 6<sup>ème</sup> cancer chez la femme et du 8<sup>ème</sup> cancer chez l'homme (en 2017 en France métropolitaine). Il s'agit du 14<sup>ème</sup> cancer le plus mortel (en 2017 en France métropolitaine) [14].

L'incidence du mélanome est en forte augmentation depuis 1980. Sur la période 2005-2012, il a été observé une augmentation de l'incidence de 2,9% par an en moyenne chez les hommes et de 1,7% par an en moyenne chez les femmes. Concernant la mortalité, on a constaté sur la période 2005-2012 une stabilité chez l'homme (+0,1% par an en moyenne) et une légère diminution chez la femme (-1,8% par an en moyenne) (Figure 6) [14].



**Figure 6: Évolution des taux d'incidence et de mortalité, chez l'homme et la femme, par mélanome cutané, de 1980 à 2012 en France métropolitaine, d'après [14].**

Les données actualisées en 2018 par Santé Publique France et l'Institut National du Cancer [15] rapportent une accélération de l'augmentation de l'incidence du mélanome sur la période 2010-2018 de 3,4 % en moyenne par an chez l'homme. Cette tendance est comparable chez la femme avec une augmentation supérieure à 2 % par an. Cette progression, plus importante chez l'homme que chez la femme, a abouti de manière inédite à des taux d'incidences identiques en 2018 dans les deux sexes.

L'évolution de l'incidence du mélanome tient principalement dans l'augmentation progressive des expositions intenses et intermittentes aux rayonnements ultraviolets naturels et artificiels [15], mais aussi à l'augmentation du dépistage.

## 2.3 Arsenal thérapeutique du mélanome

Les ICI s'intègrent au sein d'un arsenal thérapeutique vaste qui comprend la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux du cancer.

Les traitements médicaux du cancer ont pour objectif d'enrayer la prolifération des cellules cancéreuses. Ils regroupent plusieurs familles de traitements : les chimiothérapies, les immunothérapies et les thérapies ciblées.

### **2.3.1 Les chimiothérapies**

Les chimiothérapies ont des propriétés cytotoxiques.

Dans le cas précis du mélanome, nous pouvons prendre l'exemple de la dacarbazine, un agent alkylant. Il s'agissait du principal traitement du mélanome avancé, avant l'avènement de l'immunothérapie. Dans cette indication, cette chimiothérapie présentait un taux de réponse compris entre 7 et 12%, avec une survie globale médiane comprise entre 5,6 et 7,8 mois [16].

### **2.3.2 Les immunothérapies**

Comme nous l'avons vu précédemment, le mélanome, premier cancer en termes de charge mutationnelle, est un parfait candidat pour l'utilisation des ICI.

Le mélanome est devenu le premier cancer à bénéficier en France en juillet 2011 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un ICI : l'ipilimumab (Yervoy), un anti-CTLA-4. Cela concernait le mélanome avancé à partir de la deuxième ligne de traitement systémique. L'ipilimumab était initialement disponible dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), puis son remboursement a été obtenu dès avril 2012, rendant sa prescription plus large. En octobre 2013, une extension d'AMM a permis son administration dans le mélanome avancé à partir de la première ligne de traitement. L'année 2014 a ainsi été marquée par une très nette augmentation de la prescription d'ipilimumab dans le cadre du mélanome avancé.

En pratique, la prescription d'ipilimumab est exclusivement hospitalière et réservée aux spécialistes. Il est administré par voie intraveineuse, le plus souvent en hôpital de jour. Concernant l'ipilimumab en monothérapie, il est administré sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.

La prescription d'ipilimumab fait partie de la liste en sus, c'est-à-dire que sa prise en charge par l'assurance maladie s'inscrit en sus des tarifs d'hospitalisation. Cela permet de suivre très précisément la prescription d'une telle molécule, notamment dans des bases de données telles que le PMSI.

Concernant l'ipilimumab, son coût mensuel par patient a été évalué en 2017 par l'Institut National du Cancer à 19 511 euros, soit un total de 58 533 euros par patient pour les 3 mois de traitement (4 cures). En 2014, les dépenses liées à l'ipilimumab ont été estimées à 59 415 771 euros [17].

Rappelons que l'ipilimumab est resté jusqu'en 2014 le seul ICI bénéficiant d'une AMM en France. Or les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) disponibles pour ce travail s'arrêtaient aux séjours hospitaliers de décembre 2014. C'est pourquoi les données de ce travail concernent exclusivement l'ipilimumab.

L'avènement de l'ipilimumab a constitué un véritable bouleversement de l'arsenal thérapeutique dans le mélanome avancé. En effet, les principaux essais cliniques de phase trois rendaient compte d'une survie globale médiane d'environ 11,4 mois avec l'ipilimumab [18], donc quasiment doublée en comparaison à celle avec la dacarbazine (comprise entre 5,6 et 7,8 mois [16]).

Puis en 2015, deux nouvelles molécules anti-PD-1 ont à nouveau bouleversé l'arsenal thérapeutique du mélanome : le nivolumab (Opdivo) et le pembrolizumab (Keytruda).

### 2.3.3 Les thérapies ciblées

Enfin, l'arsenal thérapeutique du mélanome inclut les thérapies ciblées.

La famille des thérapies ciblées est vaste, complexe et très hétérogène. Ces molécules agissent spécifiquement au niveau d'une voie de signalisation précise : soit au niveau de protéines kinases, soit au niveau de récepteurs membranaires (par exemple les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique EGF-R ou les récepteurs aux facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF-R) [19].

Dans le cas précis du mélanome, nous pouvons prendre l'exemple du vemurafenib ou du dabrafenib. Il s'agit de deux thérapies ciblées qui inhibent spécifiquement des protéines kinases de la voie RAF. Des mutations du gène BRAF sont présentes dans environ 50% des mélanomes, principalement chez les jeunes patients. Quarante pour cent des mutations BRAF sont V600E (changement d'acide aminé en position 600 dans BRAF, avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E)). Elles induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance [20]. Ces thérapies ciblées freinent l'activation constitutive de cette voie et limitent ainsi la prolifération cellulaire. Toujours dans la situation précise du mélanome, nous pouvons aussi évoquer le trametinib. Il s'agit d'un inhibiteur des kinases MEK1 et MEK2. La voie des kinases MEK, qui favorise la prolifération cellulaire, est elle aussi souvent activée dans les mélanomes qui présentent une mutation BRAF [21].

## 3 Antibiothérapie

Abordons à présent le domaine de l'antibiothérapie. Ses éventuelles interactions avec l'immunothérapie seront en effet notre sujet d'étude dans la suite de notre travail.

Depuis le début des années 2000, la surveillance de la consommation d'antibiotiques est devenue de plus en plus étroite, tant en Europe qu'en France.

En effet, la résistance aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique majeur en Europe. L'émergence, la propagation et la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques représentent une menace pour la sécurité des patients dans les hôpitaux. Les explications sont multiples : les infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques entraînent une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients, ainsi qu'une prolongation de la durée des séjours à l'hôpital, la résistance aux antibiotiques retarde souvent un traitement antibiotique approprié, et enfin un traitement antibiotique inadapté ou retardé chez les patients présentant des infections sévères est associé à des évolutions plus défavorables chez les patients et parfois au décès [22].

Dans le cadre de ses missions de surveillance des médicaments, l'ANSM traite, collecte et analyse les données portant sur la consommation d'antibiotiques. Elle a ainsi publié en décembre 2017 un rapport portant sur la consommation d'antibiotiques en France en 2016 [23].

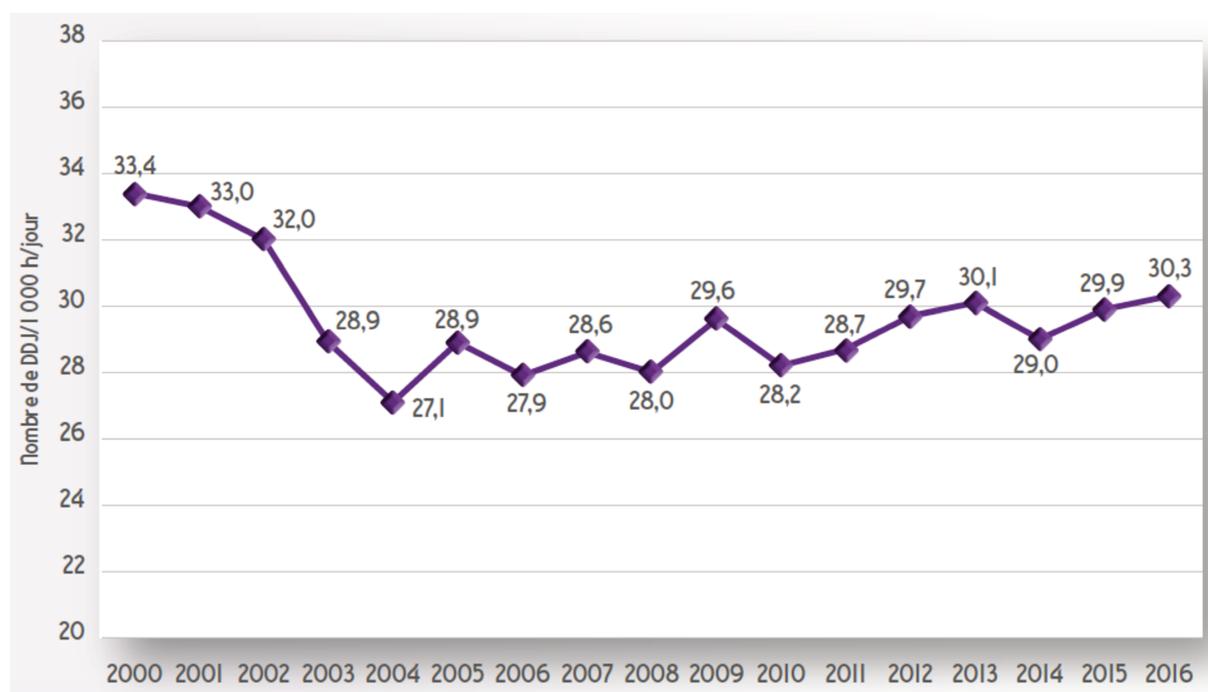
Lorsque l'on mesure la consommation d'antibiotiques, l'usage veut qu'on utilise une unité de mesure mondiale : le nombre de Doses Définies Journalières (DDJ). Cette unité de mesure est en effet recommandée par l'OMS. Elle représente la posologie d'entretien moyenne de référence par jour pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Si la durée de traitement est courte (7 jours ou moins), on ne considère plus la dose d'entretien mais la dose thérapeutique totale divisée par le nombre de jours de traitement.

Par exemple, si le traitement A est prescrit à 1000 mg par jour le premier jour puis 500 mg par jour, pour une durée totale de 14 jours, sa DDJ est de 500 mg. Pour un traitement B prescrit à 1000 mg par jour le premier jour puis 500 mg par jour, pour une durée totale de 5 jours, on calcule une DDJ de 600 mg  $((1000 + 500 \times 4) / 5)$  [24].

Par convention, les résultats sont donnés pour mille habitants et par jour : DDJ/ 1000 h/ jour. Il arrive que les résultats soient aussi présentés par journée d'hospitalisation, pour la consommation hospitalière : DDJ/ JH.

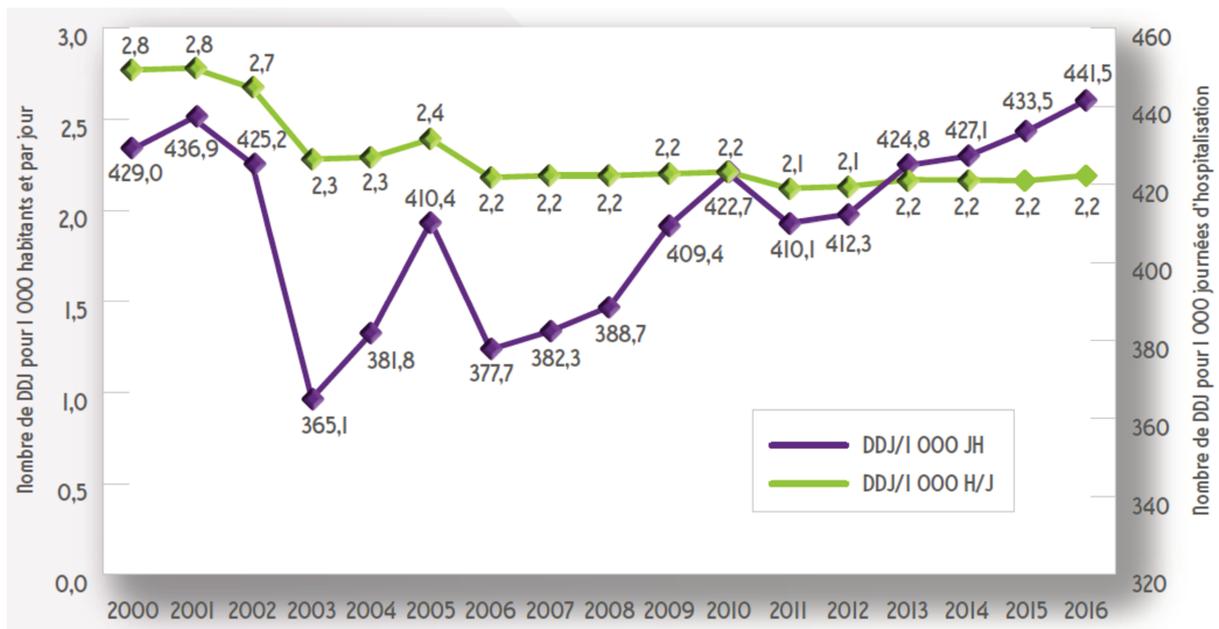
Quand on décrit la consommation d'antibiotiques, il faut tout d'abord séparer la consommation en ville et à l'hôpital.

En ville, cette consommation a atteint en 2016 30,3 DDJ/ 1000 h/ jour. Son évolution était en baisse entre 2000 et 2005, puis stable entre 2005 et 2010. Depuis 2010, la tendance est à nouveau à la hausse (Figure 7) [23].



*Figure 7: Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour entre 2000 et 2016, d'après [23].*

A l'hôpital, la consommation d'antibiotiques est estimée à 2,19 DDJ/ 1000 h/ jour en 2016. Son évolution était en baisse entre 2000 et 2006, puis elle a stagné. Cependant, lorsque l'on rapporte le nombre de DDJ au nombre de journées d'hospitalisation (et non plus à la population française), la consommation tend à augmenter. Ce second dénominateur tente de prendre en compte l'activité hospitalière et le mode de prise en charge des patients (Figure 8) [23].



**Figure 8: Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour et pour 1 000 journées d'hospitalisation entre 2000 et 2016, d'après [23].**

Les services hospitaliers d'oncologie n'échappent pas à cette prescription massive d'antibiotiques. Ainsi, dans une enquête de prévalence menée en 2010 dans 314 établissements de santé français [25], l'oncologie se plaçait au 4<sup>ème</sup> rang des spécialités avec le plus de prescriptions d'antibiotiques en milieu hospitalier, après l'infectiologie, l'hématologie et les soins intensifs. Dans cette étude, 24% des patients hospitalisés en oncologie recevaient une antibiothérapie systémique [25]. Les trois classes d'antibiotiques les plus fréquemment prescrites, représentant 56 % des prescriptions, étaient les pénicillines du groupe A, les fluoroquinolones, puis les céphalosporines de troisième génération [25]. Trois localisations d'infections représentaient 60 % des prescriptions : l'appareil respiratoire, les voies urinaires, puis le système digestif [25].

## 4 Microbiote intestinal

Abordons à présent le domaine du microbiote intestinal. En effet, celui-ci est apparu depuis plusieurs années comme pouvant jouer un rôle central dans la modulation de la réponse aux ICI [26].

### 4.1 Généralités

Un microbiote se définit comme un ensemble de microorganismes qui vivent dans un même biome, c'est-à-dire un même environnement. Le microbiote intestinal désigne ainsi l'ensemble des microorganismes qui colonisent la lumière du système digestif. Cela inclut une très grande variété de bactéries, de champignons, d'archées, de virus et de protozoaires.

Il a été récemment estimé que 99,999% des microorganismes ne sont pas encore identifiés [27]. Les techniques de cultures cellulaires traditionnelles n'ont pendant longtemps pas permis d'élargir notre connaissance à ce sujet. Il a fallu attendre

l'avènement très récent du séquençage à haut débit, incluant les technologies de métagénomique, de métatranscriptomique et de métaprotéomique. Ces outils puissants ont permis d'estimer à environ 100 trillions le nombre de microorganismes intestinaux, regroupés au sein de plus de 1000 espèces différentes [28].

Cette variété rend la composition du microbiote intestinal unique chez chaque individu. Les facteurs qui influencent cette composition sont notamment le mode de naissance, le génotype, l'âge, la situation géographique, le milieu de vie, l'alimentation et l'état nutritionnel l'individu [29].

Les cinq principaux organismes bactériens intestinaux sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, les Actinobacteria, les Proteobacteria, et les Verrucomicrobia [28,30]. Ils représentent à eux seuls plus de 90 % du total de la population bactérienne qui réside dans l'intestin [28].

La colonisation bactérienne intestinale est essentielle au développement normal de nombreux aspects fonctionnels du corps humain. La relation entre le microbiote intestinal et le reste du corps peut être vue à l'état physiologique comme une relation symbiotique où les deux ont une influence réciproque. Quand cet équilibre est mis en péril, on parle de dysbiose. Plusieurs pathologies systémiques ont été associées à la dysbiose. Parmi celles-ci, on peut citer : l'obésité [31,32], le diabète de type 2 [33], certaines affections cardiovasculaires [34,35], certaines maladies inflammatoires intestinales [36–38] et certains troubles neurodégénératifs [39–41].

## **4.2 Liens entre microbiote intestinal et immunité**

Le microbiote intestinal, dont nous venons de décrire la composition, se situe dans la lumière du tube digestif. Il y est en contact direct avec la barrière épithéliale digestive. Celle-ci a une structure, et notamment une épaisseur, très variable en fonction de la région du système digestif. Les cellules épithéliales intestinales qui la composent sont tapissées par le mucus intestinal. Plus le microbiote intestinal est abondant, plus la couche de mucus est épaisse [42]. Cela témoigne des liens forts qui existent entre le microbiote intestinal et la barrière épithéliale digestive.

Premièrement, le mucus de la barrière épithéliale représente une barrière physique qui maintient la plupart des microorganismes à distance des cellules épithéliales intestinales.

Cette barrière épithéliale constitue également l'intermédiaire entre les éléments de la lumière digestive et les cellules immunitaires digestives. Les cellules épithéliales intestinales et les cellules immunitaires digestives expriment en commun une série de récepteurs de reconnaissance : les récepteurs Toll-like (TLR), les récepteurs de liaison aux nucléotides contenant des répétitions riches en leucines (NLR) et les récepteurs du gène I inductible par l'acide rétinoïque (RLR) [42]. Ces récepteurs de reconnaissance appartiennent à l'immunité innée et occupent une place centrale dans l'activation immunitaire et la défense contre les pathogènes. En effet, l'activation d'un tel récepteur par la reconnaissance d'un microorganisme peut induire l'expression et le relargage de médiateurs immuns, tels que des chimiokines ou des cytokines pro ou antiinflammatoires, qui contribuent à la régulation de la réponse immunitaire innée et adaptative [43]. En situation basale, les microorganismes du microbiote produisent des signaux qui atténuent l'activité des phagocytes mononucléaires CX3CR1+CD11c+ dans l'intestin, réduisant ainsi le transport d'antigènes bactériens et prévenant le déclenchement de réponses

immunitaires adaptatives contre les antigènes luminaux. Cela constitue un mécanisme tolérogène majeur [44].

Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la régulation de cette situation d'équilibre immunitaire. Chez des modèles animaux reproduisant l'absence de microbiote intestinal, on retrouve une nette diminution de l'expression des TLRs [42].

Pour illustrer ce mécanisme, on peut prendre l'exemple des effets de *Bacteroides fragilis*, particulièrement bien décrits dans la littérature. *Bacteroides fragilis* est une bactérie abondante au sein du microbiote. Elle induit la production d'IL 10 via la stimulation de lymphocytes T régulateurs (Treg Foxp3 (*forkhead box P3*)<sup>+</sup>). Cela permet la reconnaissance de son polysaccharide A (PSA) bactérien par le récepteur TLR2 exprimé par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Il en résulte une inhibition des lymphocytes T helpers 17 et un effet antiinflammatoire de *Bacteroides fragilis* [45,46].

Il a été montré que la signature moléculaire des microorganismes du microbiote est différente de celle des pathogènes qui peuvent transiter dans le tube digestif. Cela explique la différence de réponse immunitaire induite par le microbiote intestinal et par un pathogène. Cela illustre également le fait qu'une modification dans la composition du microbiote peut occasionner une perte de l'homéostasie immunitaire [29].

Cette perte de l'homéostasie immunitaire peut conduire par exemple aux maladies inflammatoires chroniques intestinales. Il a été montré que les lymphocytes T régulateurs ont une fonction fondamentale de protection contre ces maladies inflammatoires. Physiologiquement, les microorganismes du microbiote libèrent, grâce à des mécanismes de fermentation, des courtes chaînes d'acides gras spécifiques comme le propionate ou le butyrate. Ces derniers sont responsables de la différenciation et de l'accumulation des lymphocytes T régulateurs, et donc du maintien de l'homéostasie immunitaire [47–49].

Dès 2017, une association a été suspectée entre la composition du microbiote intestinal et le bénéfice clinique des patients traités par ipilimumab. Les patients dont le microbiote était riche en *Faecalibacterium* et en Firmicutes avaient une survie plus longue que ceux dont la composition du microbiote était dominée par des *Bacteroides* [50].

### 4.3 Liens entre microbiote intestinal et antibiothérapie

Comme nous l'avons vu précédemment, les antibiotiques font partie des médicaments les plus prescrits médecine, et en particulier en oncologie. Leur impact sur le microbiote intestinal a été étudié en profondeur depuis de nombreuses années.

En 2000, Edlund et Nord ont publié leur travail de recherche sur l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal, dans le cadre d'infections urinaires [51]. Ils ont montré que les antibiotiques peu absorbés pouvaient atteindre le côlon sous la forme de métabolites actifs, détruire les microorganismes les plus fragiles et ainsi perturber l'équilibre écologique intestinal.

Sullivan et al. ont réalisé une revue de la littérature, publiée en 2001 dans *The Lancet, Infectious Diseases* [52]. Celle-ci confirme l'effet du degré d'absorption de l'antibiotique. Elle met aussi en évidence d'autres facteurs pouvant influencer l'effet des antibiotiques sur le microbiote tels que leur voie d'élimination, leur inactivation

enzymatique ou encore leur liaison aux fluides humains ou à l'environnement intestinal.

Panda et al. ont mené une étude clinique interventionnelle étudiant l'évolution immédiate du microbiote fécal après une antibiothérapie par fluoroquinolone ou bêta-lactamine. Ils ont montré que ces antibiothérapies réduisaient de 25% la diversité microbienne et que la phylogénie du microbiote diminuait de 29 à 12 familles de microorganismes, appelées taxons [53].

La revue de la littérature publiée par Zimmermann et Curtis en 2019 confirme que cet impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal est majeur [54]. L'administration d'antibiotiques modifie en effet de manière considérable le microbiote, tant sur le plan qualitatif, que quantitatif [55] (Figure 9). Ils ont montré que ces modifications dépendent de beaucoup de facteurs, dont notamment la classe de l'antibiotique et la durée d'administration. Il a également été mis en évidence un effet « dose dépendant » [56].

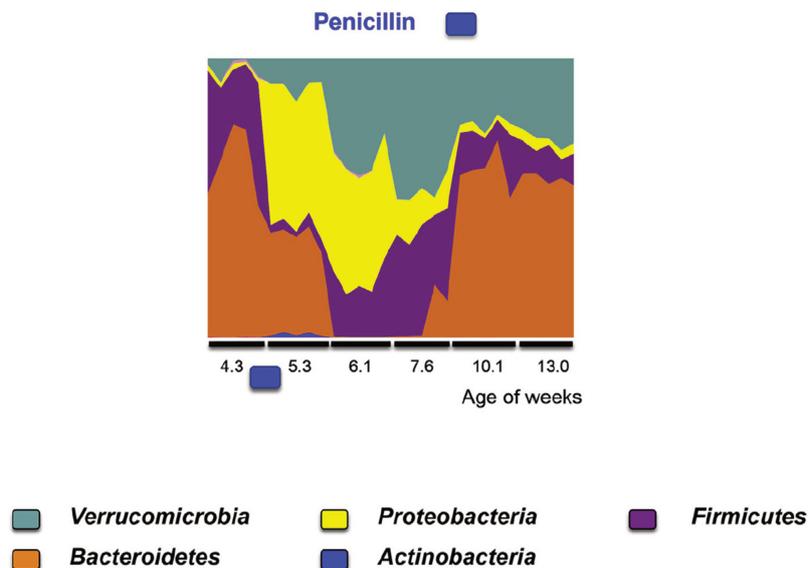


Figure 9: Effet d'une antibiothérapie par pénicilline sur la composition du microbiote intestinal (PBS : control), d'après [55].

## 5 Impact de l'antibiothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie

### 5.1 Données précliniques

Comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote intestinal joue un rôle clé dans l'homéostasie immunitaire. Cependant, sa composition peut être très largement altérée à la suite de l'administration d'antibiotiques. Une hypothèse a donc rapidement été formulée : les antibiotiques pourraient être responsables d'une partie de la résistance observée chez certains patients traités par ICI, via leurs perturbations sur les bactéries commensales du microbiote intestinal. Cette hypothèse a été explorée dans plusieurs études précliniques.

Vétizou et al. ont montré en 2015 le rôle clé de *Bacteroides fragilis* dans la réponse des souris aux anti-CTLA-4. En effet, les souris qui présentaient un déficit de cette bactérie (soit naturellement, soit secondairement à un traitement antibiotique) ne répondaient pas au blocage anti-CTLA-4. A l'inverse, l'efficacité des anti-CTLA-4 semblait meilleure pour les souris qui possédaient une quantité correcte de cette bactérie commensale [57].

Une étude comparable a été menée par Sivan et al. pour les anti-PD-L1. Il a été mis en évidence le rôle clé de *Bifidobacterium*. L'administration orale de cette bactérie commensale permettait d'augmenter le taux de réponse objective aux anti-PD-L1 des souris [58].

Enfin, Routy et al. ont montré des résultats comparables concernant le rôle de la bactérie commensale *Akkermansia muciniphila* dans l'efficacité des anti-PD-1 [59].

## 5.2 Données cliniques

A partir de 2017, de très nombreuses études cliniques se sont intéressées à l'impact de l'antibiothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie [60–76].

Toutes ces études avaient pour objectif d'étudier l'impact de cette exposition aux antibiotiques sur l'efficacité de l'immunothérapie. Une seule étude était négative en survie sans progression et ne rapportait pas la survie globale [69]. On peut cependant mettre en cause un possible manque de puissance de cette étude rétrospective française qui n'avait pu inclure que 74 patients.

Toutes les autres études ont mis en évidence une diminution significative de la survie sans progression et/ou de la survie globale dans le groupe des patients exposés à l'antibiothérapie. Les diminutions en survie globale médiane étaient comprises entre 3,8 mois et 16,7 mois [61].

Un signal clinique fort en faveur d'un effet négatif de l'antibiothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie a alors été mis en évidence.

Les immunothérapies étudiées dans ces études incluaient toujours les anti-PD-1. Les anti-PDL-1, les anti-CTLA-4 ou les associations anti-PD-1 et anti-CTLA-4 pouvaient également être prises en compte. Les patients pouvaient être atteints de cancer bronchique non à petites cellules, de cancer du rein à cellules claires, de mélanome ou de carcinome urothélial.

Dans ces articles, la définition du début de l'exposition aux antibiotiques était très hétérogène. Le plus souvent, les patients étaient considérés comme exposés s'ils avaient reçu une antibiothérapie pendant les deux mois précédant la première cure d'immunothérapie. Mais dans certaines études, ce délai pouvait être allongé à trois mois ou au contraire être raccourci aux deux semaines précédant cette première cure.

Les définitions de la fin de l'exposition aux antibiotiques étaient encore plus variables : l'exposition pouvait s'interrompre soit à la date de la première cure d'immunothérapie, soit en fonction d'un délai suivant cette première cure (délai variant de 2 semaines à 3 mois).

Parfois, la notion d'administration concomitante de l'antibiothérapie et de l'immunothérapie était retenue pour définir l'exposition.

Les taux d'exposition aux antibiotiques variaient entre 13,5 % et 53% (médiane : 24,15 % et moyenne : 27,7%).

Deux articles rapportent la durée médiane d'exposition aux antibiotiques : comprise entre 9,5 jours [71] et 10 jours [66].

De nombreuses questions restent toutefois en suspens et ces essais ont plusieurs limites en commun.

Premièrement, les faibles effectifs de patients inclus n'ont le plus souvent pas permis de bien prendre en compte les éventuels facteurs de confusion tels que, par exemple, les comorbidités favorisant les infections systémiques [66].

Il est toutefois intéressant de noter que l'essai prospectif de Pinato et al. a tenté de s'intéresser à l'une de ces réserves les plus souvent mises en exergue : celle d'un éventuel facteur de confusion représenté par des comorbidités qui seraient plus lourdes dans le groupe des patients présentant une infection, et donc exposés à l'antibiothérapie. Il n'a pas été retrouvé de différence significative d'état général entre les groupes exposés et non exposés. Par ailleurs, il n'a pas non plus été retrouvé de différence significative dans la fréquence ou la sévérité des toxicités de l'immunothérapie entre les deux groupes [77].

Une deuxième limite souvent mise en avant dans ces études, inhérente à leur caractère rétrospectif, est une absence de distinction entre le potentiel effet néfaste de l'antibiothérapie versus celui de l'infection en tant que telle. Tenter de répondre à cette interrogation représente un défi tant méthodologique qu'éthique.

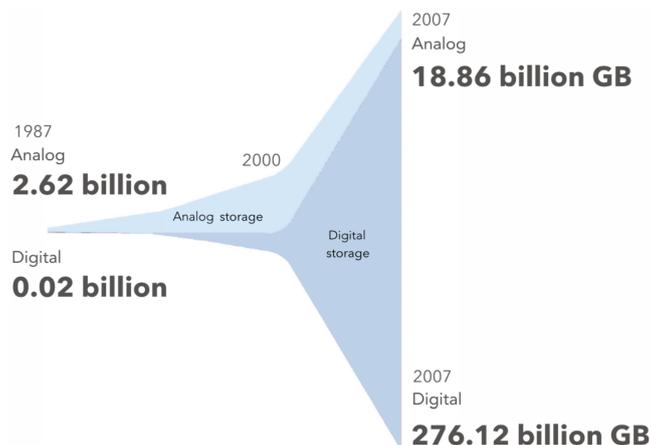
## 6 Possibilités ouvertes par la réutilisation de données

Au total, malgré ce récent signal fort, tant sur le plan physiopathologique, que clinique, en défaveur de l'antibiothérapie, aucune recommandation de pratique clinique n'a pu être formulée.

Une nouvelle piste pour étudier le sujet semble être la réutilisation de données, l'utilisation des « *big data* », ou données massives.

### 6.1 Données massives

Depuis plusieurs années, nous assistons à la transition du dossier médical « papier » vers le dossier de santé électronique. Cette transition a conduit à une croissance exponentielle des données de santé et à l'émergence des données massives (Figure 10).



**Figure 10: Croissance des données analogiques et digitales, d'après [21]**

Tentons tout d'abord de préciser cette notion de données massives. Les données massives ou *big data* sont tout simplement des données de grand volume [78].

L'une des premières définitions les résumait aux « 3 V » : volume, variété et vélocité [79]. Cette définition apparaît actuellement réductrice, tant les qualités des données massives sont multiples.

Plus récemment, les propriétés de ces données massives ont été résumées par Baro et al. [78]. Ils ont rappelé leur grande variété ainsi que leur grande rapidité d'évolution. Ils ont insisté sur les défis à venir les concernant.

Tout d'abord, le défi de la véracité de leur contenu. Les données massives doivent en effet être interprétées avec prudence, en particulier si elles sont utilisées dans un contexte clinique [80].

Baro et al. ont mis en avant le bouleversement dans l'organisation de la gestion de ces données massives : depuis leur collection, leur capture et leur recueil ; en passant par leur stockage, leur gestion ; et jusqu'à leur traitement, leur analyse et la publication de leur résultat. Nous assistons à un changement de paradigme complet dans la manière de travailler avec de telles données.

Vient ensuite le défi de la modification de la méthodologie en bio-informatique et en bio-statistiques les concernant.

Enfin, on peut citer les enjeux de l'extraction de données pertinentes, du partage des données et du défi pour trouver des professionnels experts dans ce domaine.

## 6.2 Réutilisation de données

La réutilisation de données, ou « *data reuse* », peut être définie comme l'exploitation de données à d'autres fins que celles pour lesquelles elles sont détenues ou élaborées [81].

Cette approche présente de grandes qualités. Tout d'abord, le très grand nombre de patients pour lesquels des informations sont disponibles permet une très grande puissance d'analyse. Cela permet d'étudier des événements rares [81].

La « *data reuse* » permet également de construire de véritables cohortes rétrospectives à un coût nettement inférieur à celui d'une cohorte prospective,

classiquement utilisée en épidémiologie [81]. Elle permet, en outre, de s'affranchir du temps de recueil des informations, pour concentrer ses efforts sur le temps d'analyse des données.

Cependant, la réutilisation de données présente des limites. Tout d'abord, il n'existe pas toujours d'adéquation entre la question posée par les cliniciens et les données disponibles. Ensuite, la qualité des données n'est pas toujours optimale. Prenons, l'exemple des données du PMSI : nous avons vu précédemment que ces données sont recueillies dans un objectif de facturation et non de soin, ce qui peut induire un biais d'information et de classement [81].

Au total, la réutilisation de données présente un formidable potentiel. Elle permet de réaliser des analyses de grande puissance et cela à moindre coût. Cependant, la qualité inégale des données disponibles impose de toujours confronter les conclusions obtenues dans ce cadre de la recherche à celles du reste de la littérature scientifique disponible.

### **6.3 Programme de médicalisation des systèmes d'information**

En France, en 1991, la loi de réforme hospitalière a imposé aux établissements de santé, à la fois publics et privés, de procéder à l'analyse de leur activité, en vue de favoriser l'optimisation de l'offre de soins. Il leur est alors demandé de mettre en œuvre les systèmes d'information qui tiennent compte des pathologies et des modes de prise en charge : c'est la naissance du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [82].

Initialement, il s'agissait d'un outil de description de l'activité médicale. Depuis 2004, le PMSI est également un outil d'allocation des ressources [82].

Le PMSI constitue aujourd'hui une base de données nationale et exhaustive, recensant les données relatives à l'intégralité des séjours hospitaliers. Le PMSI impose en effet, pour chaque séjour, le recueil d'informations systématisées et standardisées concernant les patients, leurs pathologies et leur prise en charge. Ce recueil utilise des terminologies, il s'agit de dictionnaires qui associent des codes et des libellés [82].

On y retrouve notamment des informations sur le codage des diagnostics médicaux retenus lors du séjour hospitalier. Ceux-ci sont renseignés selon la Classification Internationale des Maladies, version 10 (CIM10) [83].

On y retrouve également des informations sur les actes thérapeutiques et diagnostiques pratiqués, selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) [84].

Enfin, les médicaments onéreux (comme l'ipilimumab par exemple) sont recensés de manière exhaustive et référencés en Unité Commune de Dispensation (UCD) [85], ce qui les rend facilement identifiables dans le PMSI.

Un numéro unique, numéro ANO, est associé à chaque patient pour un séjour donné. Ce numéro ANO est le même pour toutes les hospitalisations du même patient, y compris dans des établissements différents ou des secteurs différents (public ou privé). Cela permet donc facilement de retrouver et de chaîner tous les différents séjours d'un unique patient.

Le PMSI représente donc une grande base de données hospitalière nationale. Cette base de données apparaît particulièrement adaptée à des travaux de recherche en oncologie (car les cancers font partie des diagnostics médicaux les plus fidèlement recueillis dans le PMSI) ; et en particulier à des travaux s'intéressant aux thérapeutiques onéreuses (comme l'ipilimumab). De surcroît, les diagnostics d'infection sont eux aussi précisément recueillis dans le PMSI, car leur codage offre une nette optimisation de l'allocation des ressources pour les établissements hospitaliers.

Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'avait encore exploité les données du PMSI pour explorer de tels domaines. C'est pourquoi il nous est apparu particulièrement opportun d'utiliser le PMSI dans le cadre de ce travail.

## 7 Objectifs

L'objectif stratégique de cette étude est d'évaluer si la survie globale des patients traités par ipilimumab est altérée par l'administration d'antibiotiques.

Afin de contribuer à cet objectif, l'objectif opérationnel de ce travail est de tirer profit de la réutilisation d'une base de données médico-administrative telle que le PMSI, pour évaluer l'association entre la présence de séjours hospitaliers avec infection (reflets de l'administration d'antibiotiques en milieu hospitalier) et la survie globale des patients traités par ipilimumab pour un mélanome avancé.

# Article en anglais

## 1 Abstract

### 1.1 Background

The gut microbiota has a key role in the regulation of the immune system. Disruption of the gut microbiota's composition by antibiotics might significantly affect the efficacy of immune checkpoint inhibitors. In a study of patients treated with ipilimumab, we sought to assess the relationship between overall survival and in-hospital antibiotic administration.

### 1.2 Methods

Patients having been treated with ipilimumab between January 2012 and November 2014 were selected from the French National Hospital Discharge Summary Database. Exposure to antibiotics was defined as the presence of a hospital stay with a documented systemic bacterial infection in the 2 months before or the month after initiation of the patient's first ever course of ipilimumab. The primary outcome was overall survival.

### 1.3 Results

We studied 43,124 hospital stays involving 1585 patients from 97 centres. All patients had received ipilimumab monotherapy for advanced melanoma. Overall, 117 of the 1585 patients (7.4%) were documented as having received systemic antibiotic therapy in hospital during the defined exposure period. The median overall survival time was shorter in patients with infection (6.3 months, vs. 15.4 months in patients without an infection; hazard ratio (HR) = 1.88, 95% confidence interval [1.46; 2.43],  $p=10^{-6}$ ). In a multivariate analysis adjusted for covariates, infection was still significantly associated with overall survival (HR=1.68, [1.30; 2.18],  $p=10^{-5}$ ).

### 1.4 Conclusions

In patients treated with ipilimumab for advanced melanoma, infection and antibiotic administration in hospital at around the time of the patient's first ever course of ipilimumab appears to be associated with significantly lower clinical benefit.

## 2 Keywords

melanoma, ipilimumab, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, infection, antibiotics, gut microbiota, data reuse.

### 3 Introduction

Since their clinical introduction in 2010, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized cancer management. This drug class has become the fifth pillar of cancer treatment, along with surgery, radiotherapy, chemotherapy, and targeted therapy [86]. In France, the first marketing authorization for an ICI was granted in July 2011, for the monoclonal antibody ipilimumab as a second-line treatment for advanced (unresectable or metastatic) melanoma [7]. The drug was initially prescribed under a temporary authorization for use, and reimbursement under the national social security system was obtained in April 2012. In October 2013, ipilimumab's marketing authorization was extended to first-line treatment. The marketing authorization and reimbursement covered up to four courses of ipilimumab monotherapy, i.e. a total of 3 months of treatment. Up until 2014, melanoma was the only approved indication for ICIs in France [7]. Ipilimumab binds to CTLA4, which has a major role in regulating T cell function [87]. The antibody lifts constraints on pre-existing anticancer T cell responses and might also trigger a new immune response [88].

Antibiotics are widely used in oncology. Treatment with antibiotics alters the gut microbiota qualitatively and quantitatively [55]. The exact nature of these changes depends on many factors, including the class of antibiotic [54,55], the duration of administration [54], and the dose administered [56]. Furthermore, the gut microbiota have a key role in regulating the immune balance [29,42,44]. It has therefore been hypothesized that by disturbing the gut microbiota, antibiotics may be responsible (at least in part) for the lack of an effective response to ICIs observed in some patients [89–91].

This hypothesis was first explored in several preclinical studies [89–91]. From 2017 onwards, several retrospective and prospective clinical studies then evaluated the association between antibiotics and the efficacy of immunotherapy [60–76]. All of these studies showed significantly worse progression-free and/or overall survival in the group of patients exposed to antibiotics. The relative decrease in median overall survival ranged from 3.8 to 16.7 months [62]. The only study that did not evidence lower efficacy had a small study population (n=74 patients) [69]. Nevertheless, the retrospective nature of these studies and their small sample sizes limit the robustness of the conclusions; additional data on this issue are required.

Routine clinical practice generates huge amounts of data [78]. This is notably the case for the French National Hospital Discharge Summary Database (PMSI), whose data can be reused for medical research [92–94]. Some drugs of interest have a specific reimbursement process that requires exhaustive reporting in the PMSI database; this is the case for certain monoclonal antibodies in the PMSI database [95], and especially ipilimumab.

The primary objective of the present study was to determine whether the overall survival of patients treated with ipilimumab is influenced by antibiotics. To this end, we performed a data reuse analysis of the PMSI database and assessed the association between the overall survival of patients treated with ipilimumab for advanced melanoma on one hand and the presence of hospital stays with an infection and in-hospital antibiotic administration on the other.

## 4 Material & methods

### 4.1 Study design and data source

We carried out a population-based, retrospective cohort study using data extracted from the PMSI database, which contains standardized discharge reports from all patients discharged from for-profit or non-profit hospitals in France. Each discharge report provides administrative and demographic data, and information on diagnoses, diagnostic procedures, therapeutic procedures, and some specific administered drugs. Diagnoses are encoded as primary or secondary diagnoses using the French version of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10) [83]. Therapeutic and diagnostic procedures are recorded according to the French “common classification of medical procedures” terminology (CCAM) [84]. Administered drugs (when recorded) are encoded with the French common dispensing unit (CDU) terminology [85]. Discharge reports are mandatory and serve as the basis for the funding of both for-profit and non-profit hospitals. This database also includes a unique, anonymous patient identifier that enables one to link together all a given patient’s inpatient stays - even when the patient has been admitted to several different healthcare facilities.

This study had been conducted in compliance with the French Regulation (MR004), and was approved by the French data protection agency (Commission nationale de l’informatique et des libertés (Paris, France), approval number: DE-2017-277). All data were anonymized. According to French Regulation, obtaining written consent does not apply to research work using such a database.

### 4.2 Study population

We searched the PMSI database for hospital discharges of adult (over-18) patients who being admitted for a first course of ipilimumab (hereafter denoted as “C1”) between January 1<sup>st</sup>, 2012, and November 30<sup>th</sup>, 2014 (CDU codes: 9374067 and 9374050). It should be noted that at this time, ipilimumab was only authorized as a monotherapy for malignant melanoma. The selected patients were included at C1 and followed up until December 2014. We also extracted data on all hospital stays by the selected patients between January 1<sup>st</sup>, 2008, and C1.

### 4.3 Study variables

The following items of information were extracted for each patient: age, sex, ICD-10 diagnoses, CCAM procedures, CDU drug codes, and inpatient stays (admission and discharge dates). Using feature extraction, the patients were classified according to their ICD-10 diagnosis [94].

The proxy for systemic in-hospital exposure to antibiotics was defined as any hospital admission with a diagnosis of a systemic bacterial infection (see the list of codes in the supplementary material: Appendix 1) beginning in the 2 months before or in the month following the study inclusion date (i.e. C1). We defined two study groups: the “infection” group comprised all patients with at least one hospital admission with a systemic bacterial infection, and the “no infection” group comprised all other selected patients.

The study outcome was death from any cause. The primary endpoint was overall survival, defined as the time interval between C1 and the date of death from any cause. For non-deceased patients, data were censored at the end of the exhaustive follow-up period (December 2014).

The study consisted of three parts. Firstly, our main analysis took account of the period of possible antibiotic exposure most commonly used in the literature [62] (i.e. the 2 months before C1 and in the month following C1). Secondly, we performed a sensitivity analysis that considered only exposure during the 2 months before C1. Lastly, we performed a negative control analysis by considering antibiotic exposure far from C1 (i.e. between 12 and 2 months before C1).

#### 4.4 Statistical analysis

Continuous variables were described as the mean (standard deviation (SD)) or the median [interquartile range (IQR)], as appropriate. Categorical variables were described as the frequency (percentage). To compare the characteristics of the “infection” vs. “no infection” groups, we used the chi-squared test or Fisher’s exact tests for categorical variables and Welch’s two-sample T-test for quantitative variables.

The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates overall and in subgroups. The hazard ratio (HR) for death associated with infection was estimated using Cox models - first in a bivariate analysis, and then in a multivariate analysis adjusted for possible confounders. The following covariates (all available in the PMSI) were considered: age (18-39 vs. 40-65 vs. >65 years), sex, severe malnutrition at C1, brain metastases at or before C1, previous chemotherapy, and the cumulative length of hospital stays before C1 (<50 days vs. ≥50 days, taking into account all possible stays in the period 2008-2014). The initial multivariate model included all covariates associated with a p-value <0.20 in bivariate analyses. The final multivariate model included only covariates associated with p-value <0.05.

All estimates are quoted with their 95% confidence intervals [95%CI]. All tests were two-sided, and the threshold for statistical significance was set to  $p < 0.05$ .

There were no missing data. All statistical analysis were performed using R software [96].

## 5 Results

### 5.1 Patient population and characteristics

We identified 1585 adult patients having received ipilimumab monotherapy for advanced melanoma between January 1<sup>st</sup>, 2012, and November 30<sup>th</sup>, 2014, and extracted a total of 43,124 hospital stays in 97 different French hospitals from 2008 to 2014. C1 occurred in 2012 for 121 patients (7.6%), in 2013 for 469 patients (29.6%), and in 2014 for 995 patients (62.8%).

Overall, 117 (7.4%) patients were considered to have receive antibiotics in hospital during the main exposure period (i.e. the 2 months before C1 and the month following C1). It should be noted that a given patient could have several infections during the period of exposure. The following infection sites were recorded: the skin

(n=35, 21.6%), the respiratory tract (n=34, 20.4%), the digestive system (n=23, 14.4%), the urinary tract (n=18, 11.1%), bones/joints (n=12, 7.4%), catheters (n=10, 6.2%), the cardiac valves (n=6, 3.7%), the upper respiratory tract (n=4, 2.5%), the brain or the meninges (n=2, 1.2%), or an unknown site (n=18, 11.1%). Inpatient stays with infection accounted for 42% of all stays during the defined exposure period.

The mean number of courses of ipilimumab was lower in patients with an infection than in patients without an infection (2.7 vs. 3.6,  $p=10^{-5}$ ).

Baseline patient characteristics are described in Table 1.

**Table 1. Patient population and baseline characteristics**

| Characteristics   | Overall population (n=1585) | No infection (n=1468) | Infection (n=117) | p-value |
|---|-----------------------------|-----------------------|-------------------|---------|
| Age at C1 in years, mean (SD)   | 62.2 (14.6)                 | 62.3 (14.6)           | 61.1 (13.9)       | 0.39    |
| Males, n (%)  | 876 (55.3%)                 | 808 (55.0%)           | 68 (58.1%)        | 0.58    |
| Severe malnutrition at C1, n (%)  | 34 (2.15%)                  | 28 (1.91%)            | 6 (5.13%)         | 0.035   |
| Brain metastases at C1 or before C1, n (%)  | 277 (17.5%)                 | 244 (16.6%)           | 33 (28.2%)        | 0.002   |
| Chemonaive, n (%)   | 663 (41.8%)                 | 620 (42.2%)           | 43 (36.8%)        | 0.29    |
| Total number of previous courses of chemotherapy, median [IQR]                    | 2 [0;7]                     | 2 [0;7]               | 2 [0;8]           | 0.53    |
| Number of courses of chemotherapy during the year before C1, median [IQR]         | 1 [0;5]                     | 1 [0;5]               | 2 [0;6]           | 0.39    |
| Cumulative length of hospital stays before C1 $\geq 50$ days <sup>1</sup> , n (%) | 530 (33.4%)                 | 477 (33.4%)           | 53 (45.3%)        | 0.006   |

C1: the start date of the first course of ipilimumab

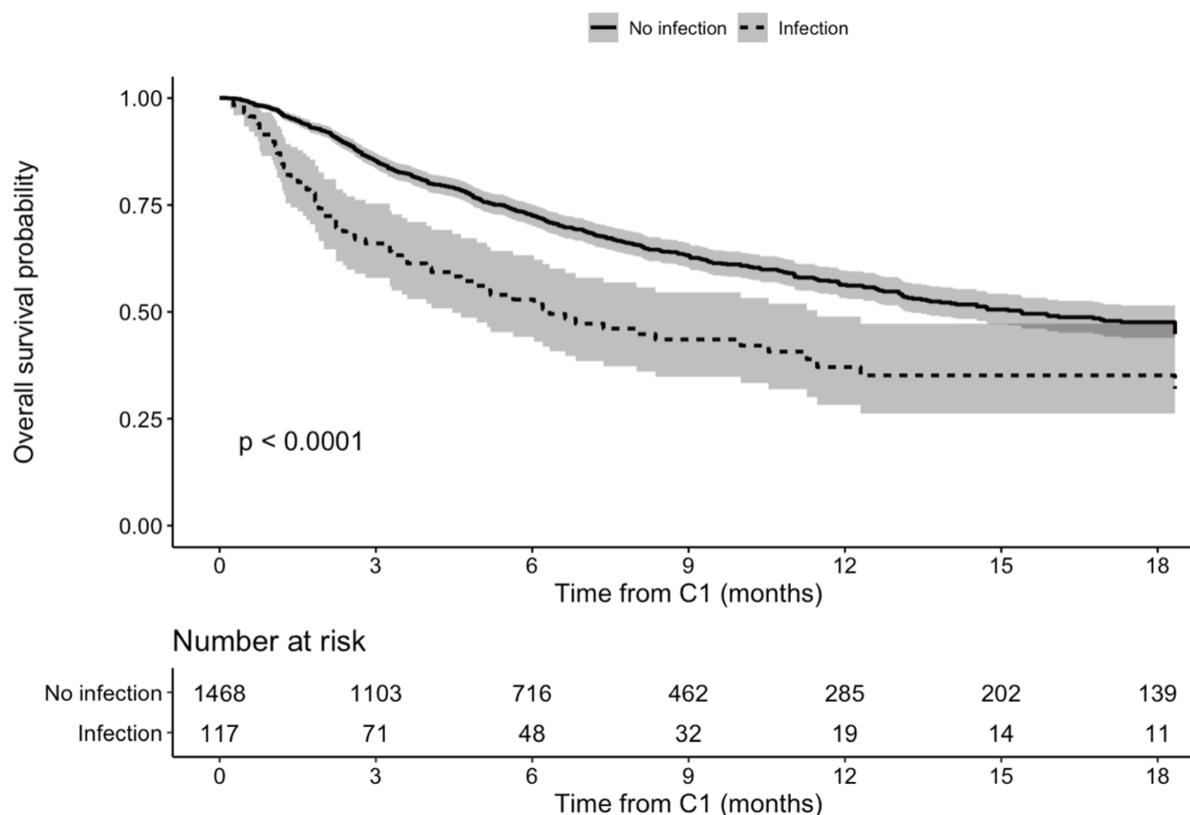
SD: standard deviation

IQR: interquartile range

<sup>1</sup> Number of patients who were hospitalized for a total of  $\geq 50$  days before C1, taking into account all possible stays in the period 2008-2014.

## 5.2 The main analysis

According to the reverse Kaplan-Meier method, the median follow-up time was 8.7 months. 592 deaths were observed. The median [IQR] overall survival rate was 71% [69;73] at 6 months and 55% [52;58] at 12 months. As illustrated by the Kaplan-Meier curves (Figure 11), overall survival from C1 was significantly lower in patients with an infection than in patients without an infection (HR=1.88 [1.46; 2.43],  $p=10^{-6}$ ), leading to median overall survival times of 6.3 and 15.4 months, respectively.



**Figure 11: Overall survival according to the Kaplan-Meier method, main analysis (p-value from the Cox bivariate model)**

The estimated effect size associated with infection was stable and statistically significant in a multivariate analysis, with a HR of 1.68 ([1.30; 2.18],  $p=10^{-5}$ ) after adjustment for severe malnutrition and brain metastases (Table 2).

**Table 2: The Cox model**

|   | <b>Bivariate HR<br/>[95% CI] and<br/>p-value</b> | <b>Multivariate HR:<br/>full model [95% CI]<br/>and p-value</b> | <b>Multivariate HR:<br/>final model [95% CI]<br/>and p-value</b> |
|---|--|---|--|
| <b>Age at C1, in years<br/>(ref.=18-39)</b>                           |  |   |  |
| 40-64   | 1.08 [0.80; 1.44]<br>p=0.63                      | 1.06 [0.80; 1.43]<br>p=0.70                                     |  |
| 65-95   | 0.71 [0.53; 0.96]<br>p=0.03                      | 0.76 [0.56; 1.03]<br>p=0.08                                     |  |
| <b>Male sex</b>   | 1.11 [0.95; 1.31]<br>p=0.20                      |   |  |
| <b>Infection group</b>  | 1.88 [1.46; 2.43]<br>p=10 <sup>-6</sup>          | 1.66 [1.28; 2.15]<br>p=10 <sup>-4</sup>                         | 1.68 [1.30; 2.18]<br>p=10 <sup>-5</sup>                          |
| <b>Severe malnutrition</b>  | 4.85 [3.27; 7.20]<br>p=10 <sup>-15</sup>         | 4.18 [2.81; 6.23]<br>p=10 <sup>-12</sup>                        | 4.39 [2.96; 6.53]<br>p=10 <sup>-13</sup>                         |
| <b>Brain metastases</b>   | 2.00 [1.66; 2.40]<br>p=10 <sup>-13</sup>         | 1.79 [1.48; 2.16]<br>p=10 <sup>-9</sup>                         | 1.89 [1.57; 2.27]<br>p=10 <sup>-11</sup>                         |
| <b>Previous chemotherapy</b>  | 1.20 [1.00; 1.43]<br>p=0.04                      | 1.08 [0.90; 1.30]<br>p=0.41                                     |  |
| <b>Cumulative length of<br/>hospital stays before C1<br/>≥50 days</b> | 1.12 [0.95; 1.33]<br>p=0.17                      | 1.02 [0.86; 1.21]<br>p=0.86                                     |  |

### 5.3 The sensitivity analysis

In the sensitivity analysis (considering the 2 months before C1 as the exposure period), 71 of the 1585 (4.5%) patients were considered to have received antibiotics in hospital.

The HR (1.65, [1.19; 2.28],  $p=0.0023$ ) was very similar to that obtained in the main analysis. The median overall survival time was 8 months in patients with an infection and 15.1 months in patients without an infection. The Kaplan-Meier estimates are given in Appendix 2.

### 5.4 The negative control analysis

When considering an exposure period between 12 and 2 months before C1, 147 of the 1585 (9.3%) patients had received antibiotics in hospital. The median overall survival was similar in the two groups: 15.4 months in patients with an infection and 14.5 months in patients without an infection (HR=0.99, [0.75; 1.30],  $p=0.94$ ). The Kaplan-Meier estimates are given in Appendix 3.

## 6 Discussion

In the present study of patients treated with ipilimumab for advanced melanoma, we examined the association between the presence of hospital stays with bacterial infection and in-hospital antibiotic administration on one hand and overall survival on the other. Our main finding is that antibiotic exposure in the 2 months before C1 and in the month following C1 was significantly associated with a decrease in overall survival (unadjusted HR=1.88; adjusted-HR=1.68). The median survival time was 6.3 months in patients with an infection and 15.4 months in patients without an infection. The same association was found when the exposure period was restricted to the 2 months before C1. We did not find any association when considering antibiotic exposure far from ICI treatment (i.e. between 12 and 2 months before C1).

By reducing the exposure period to the 2 months prior to C1, the sensitivity analysis reduced several sources of bias in antibiotic exposure: (i) administration related to a deterioration in general condition (e.g. the absence of early effectiveness of immunotherapy, unrelated to the infection and the administration of antibiotics), and (ii) administration for the treatment of adverse events associated with ipilimumab (e.g. colitis).

The purpose of the negative control analysis was to determine whether an infection long before C1 had any impact on survival. The lack of an association in the negative control analysis reinforced the hypothesis whereby recent or concomitant administration of antibiotics could disrupt the effectiveness of ICI by altering the gut microbiota.

Our present results are in agreement with most studies of the association between infections and ipilimumab. These were also retrospective studies. Elkrief et al. found shorter survival times in their group of melanoma patients with an infection during the month before the first course of ipilimumab ( $n=10/74$ , 13.5%): the median progression-free survival was significantly shorter (2.4 months, vs 7.3 months in patients without an infection, HR=0.28, [0.10; 0.76],  $p = 0.01$ ), as was the median

overall survival time (10.7 vs. 18.3 months, respectively; HR=0.52, [0.21; 1.32],  $p = 0.17$ ) [63]. In Tinsley et al.'s study, which included a majority of melanomas (61.5%), the administration of antibiotics during the period 2 weeks before or 6 weeks after ipilimumab initiation was associated with a significantly shorter median progression-free survival time (3.1 months, vs. 6.3 months patients without antibiotics; HR=1.56,  $p=0.003$ ) and median overall survival time (10.4 vs. 21.7 months, respectively; HR=1.70,  $p=0.002$ ) [74]. Most recently, Mohiuddin et al. analyzed 568 patients with stage III or IV melanoma. In a multivariate analysis of patients with stage IV melanoma, overall survival was significantly worse in the antibiotic-exposed group than in the non-exposed group (HR=1.81, [1.27; 2.57]) [97].

Our study had several strengths. Firstly, to the best of our knowledge, it constituted the largest yet study (in terms of the sample size) to have addressed this issue. Secondly, the study population was highly representative, with exhaustive data collection. For example, our data for 2014 covered more than 99% of patients newly treated with ipilimumab, as identified by French National Cancer Institute (*Institut National du Cancer*) [7]. Thirdly, the present study is the first (to the best of our knowledge) to have used a national database to explore this issue. Lastly, this was a real-life cohort study.

However, the study also had some limitations. Firstly, we did not have access to primary data on the antibiotic administration as per or to data on outpatients. This may have led us to consider some “exposed” patients as “non-exposed” patients, i.e. classification bias. Secondly, we did not have access to detailed data on the cancer subtype (e.g. BRAF mutation status) or antibiotic exposure (e.g. drug class, combination or not, route, duration, and dose). Consequently, our multivariate model contained a small number of covariates and therefore only partially captured the indications for antibiotics. This, even though the clinical context in which antibiotics are administered must be kept in mind: advanced disease is more likely to be complicated by infections (i.e. an indication bias) [70]. Lastly, it should be noted that the data in this work concerned exclusively ipilimumab, and that ipilimumab is no longer the standard monotherapy for advanced melanoma. Indeed, the data available for this study only extended to December 31, 2014. This is due to the delay between the collection of the data in the PMSI database and the availability of these data for their analysis. However, this work will constitute the background and the proof-of-concept for the exploitation of the most recent PMSI data. These data will include other types of ICIs (particularly anti-PD1) and other cancer sites (including lung, kidney and bladder).

As in previously published studies, the effect of antibiotics *per se* cannot be disentangled from that of the infection. Resolving this issue is both methodologically and ethically challenging.

Our study's prime conclusion is that the administration of antibiotics close to (and especially just before) the first course of ipilimumab may explain (at least in part) the non-response observed in some cancer patients. The question is then whether these patients should receive another class of therapeutic agent. Our second conclusion is that it is important to prescribe antibiotics sparingly and to limit their use to strictly necessary situations. However, for some patients, antibiotic use appears to be unavoidable. In these cases, ongoing clinical studies are testing ways of reverting antibiotic-induced dysbiosis: faecal microbiota transplantation (NCT03353402, NCT03341143, NCT04116775, NCT04163289), microbial ecosystem therapeutics (NCT03686202) and probiotics (NCT03637803, NCT03829111), for example.

## Discussion en Français

L'objectif de cette étude était de tirer profit de la réutilisation d'une base de données médico-administrative telle que le PMSI, afin d'évaluer l'association entre : d'une part la présence de séjours hospitaliers avec infection (reflets de l'administration d'antibiotiques en milieu hospitalier), et d'autre part la survie globale des patients traités par ipilimumab pour un mélanome avancé.

L'hypothèse physiopathologique ainsi explorée était la suivante : les antibiotiques, en perturbant l'équilibre du microbiote intestinal, pourraient être responsables d'une partie de la résistance observée chez certains patients traités par inhibiteur des points de contrôle immunitaire (ICI).

Dans l'analyse principale de notre étude, nous avons observé que l'exposition aux antibiotiques, dans les 2 mois précédant la toute première cure d'ipilimumab (C1) ou dans le mois suivant celle-ci, était significativement associée à une diminution de la survie globale (HR non ajusté = 1,88 ; HR ajusté = 1,68). La survie globale médiane était de 6,3 mois chez les patients atteints d'une infection et de 15,4 mois chez les patients non infectés.

Nous avons ensuite mené 2 analyses complémentaires : une analyse de sensibilité et une analyse de contrôle négatif. Des résultats superposables à ceux de l'analyse principale ont été observés lorsque la période d'exposition était limitée aux 2 mois précédant C1 (analyse de sensibilité). En revanche, aucune association n'a été mise en évidence lorsqu'on a considéré l'exposition aux antibiotiques à distance du traitement par ipilimumab, c'est-à-dire dans l'année précédant C1 et en excluant les 2 mois les plus proches de C1 (analyse de contrôle négatif).

En réduisant la période d'exposition aux 2 mois précédant C1, l'analyse de sensibilité a tenté de réduire plusieurs sources de biais dans l'exposition aux antibiotiques. Premièrement, l'administration d'antibiotiques liée à une altération de l'état général du patient (par exemple, à cause de l'absence d'efficacité précoce de l'immunothérapie, sans rapport avec l'infection et l'administration d'antibiotiques). Deuxièmement, l'administration d'antibiotiques à cause d'un événement indésirable associé à l'ipilimumab (par exemple, une colite). Enfin, nous avons tenté de limiter le biais de temps immortel, en ne prenant pas en compte dans la période d'exposition possible le mois suivant la date d'inclusion et de début de traitement par ipilimumab.

L'objectif de l'analyse de contrôle négatif était de déterminer si une infection survenue bien avant C1 avait un impact sur la survie. L'absence d'association mise en évidence dans cette analyse nous a permis de renforcer l'hypothèse selon laquelle il n'existerait une interaction étroite entre les antibiotiques et les ICI que lorsqu'ils sont administrés de manière rapprochée. L'administration récente ou concomitante d'antibiotiques pourrait en effet perturber l'efficacité des ICI en altérant le microbiote intestinal.

Notre étude présente plusieurs forces. Tout d'abord, à notre connaissance, elle constitue la plus grande étude (en termes de taille d'échantillon) s'intéressant à cette problématique. Deuxièmement, l'échantillon étudié apparaît très représentatif de la population d'intérêt, avec un recueil de données quasi exhaustif au niveau national sur plusieurs années. Par exemple, nos données pour 2014 incluaient plus de 99 %

des patients nouvellement traités par ipilimumab, tels qu'identifiés par l'Institut National du Cancer [17]. Troisièmement, notre étude est la première (à notre connaissance) à avoir utilisé une base de données française d'ampleur nationale pour explorer cette question. Enfin, elle présente les qualités d'une étude de cohorte rétrospective de vie réelle.

Concernant la cohérence externe de cette étude, celle-ci apparaît solide. En effet, les résultats observés dans notre travail sont en accord avec ceux des principales études s'intéressant à l'association entre l'administration d'antibiotiques dans un contexte d'infection et la survie globale des patients traités par ipilimumab pour un mélanome avancé [63,74,97].

Toutefois, notre étude présente également certaines limites. Premièrement, nous n'avons pas eu accès aux données concernant l'administration d'antibiotiques en ville. Cela a pu nous conduire à considérer certains patients "exposés" comme des patients "non exposés", c'est-à-dire à un biais de classification. Deuxièmement, nous n'avons pas eu accès aux données précisant les caractéristiques du mélanome (par exemple, le statut BRAF) et l'exposition aux antibiotiques (par exemple, la classe d'antibiotique, la combinaison ou non, la voie d'administration, la durée et la posologie). Par conséquent, notre modèle multivarié contient un nombre restreint de covariables et ne contrôle donc que partiellement l'indication de l'antibiothérapie. Cela, alors même que le contexte clinique dans lequel les antibiotiques sont prescrits doit être gardé à l'esprit : une maladie avancée est plus susceptible de se compliquer d'infection (biais d'indication) [67]. Enfin, il convient de rappeler que l'ipilimumab n'est plus un standard en monothérapie dans le mélanome avancé.

En outre, il apparaît important de rappeler que, de la même manière que dans les études publiées précédemment, l'effet des antibiotiques en tant que tel ne peut être dissocié de celui de l'infection. Tenter de répondre à cette problématique constitue un défi à la fois méthodologique et éthique.

La principale conclusion de notre étude est que l'administration d'antibiotiques à proximité d'un traitement par ipilimumab pour un mélanome avancé pourrait expliquer (au moins en partie) la moindre efficacité de l'ipilimumab chez ces patients infectés (notamment en termes de survie globale).

La nécessité absolue d'une prescription raisonnée des antibiotiques est déjà un message largement relayé depuis plusieurs années au sein de la communauté scientifique. Cependant, pour certains patients, l'utilisation d'antibiotiques semble inévitable. Dans ces cas précis, il convient de tenter de lutter contre la dysbiose qui pourrait être induite par ces antibiotiques, et qui pourrait limiter le bénéfice clinique de ces patients aux ICI.

Cette lutte contre la dysbiose, dans le but d'optimiser l'efficacité des ICI, est l'objet de nombreuses études récentes. Celles-ci ont été largement facilitées par le développement des techniques de génomique et de métagénomique qui ont nettement amélioré la connaissance de la composition du microbiote intestinal [98].

Les principaux traitements modulateurs du microbiote intestinal qui sont à l'étude actuellement sont nombreux. On peut citer ici les principaux : certains régimes alimentaires, les probiotiques et la transplantation fécale. Celui qui apparaît comme le plus prometteur est la transplantation fécale.

Une revue de la littérature publiée par McQuade et al. en juin 2020 dresse l'état de l'art concernant la transplantation fécale dans un contexte de traitement par ICI pour

un mélanome [99]. Dans cette situation, la transplantation fécale consiste à administrer le microbiote intestinal d'un donneur sain à un receveur atteint de cancer et traité par ICI. Ce microbiote est prélevé à partir des selles du donneur, et est administré au receveur soit par voie endoscopique haute, soit sous la forme de gélules [99]. À ce jour, la grande majorité des études s'intéressant à la transplantation fécale dans cette indication et dont les résultats sont disponibles sont des études cliniques de phase I ou II, ayant pour objectif principal d'évaluer l'innocuité de cette technique [99]. Les résultats de ces études sont très rassurants et attestent d'une bonne sécurité d'utilisation de la transplantation fécale dans cette situation [99]. Plusieurs études cliniques s'intéressant désormais au bénéfice clinique pour le patient (notamment en termes de diminution des événements indésirables liés aux ICI, de taux de réponse aux ICI ou de survie) sont en cours de conception, de recrutement ou d'analyse. Leurs résultats sont très attendus.

Une autre grande attente est celle relative à l'utilisation du Système National des Données de Santé (SNDS). L'accès à cette base de données française a en effet été récemment facilité. Cette base de données regroupe à la fois les données du PMSI et celles de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM) [100]. Cela constitue donc un formidable potentiel, notamment pour poursuivre notre travail étudiant l'association entre l'administration d'antibiotiques et l'efficacité des ICI. En effet, le SNDS permettrait de prendre en considération non seulement l'administration d'antibiotiques à l'hôpital, mais aussi tous les antibiotiques délivrés en ville. Les caractéristiques de l'exposition aux antibiotiques pourraient également être précisées en termes de durée de prescription, de classe d'antibiotique, d'utilisation d'une mono-antibiothérapie ou d'une combinaison d'antibiotiques par exemple. En outre, d'autres éventuels facteurs de confusion, tels que les co-médications, pourraient être pris en compte. Enfin, l'exploitation des données les plus récentes, issues du PMSI ou du SNDS, permettrait d'élargir notre travail en s'intéressant à d'autres ICI (monothérapies d'anti-PD-1 et d'anti-PD-L1, ou combinaisons d'ICI), ainsi qu'à d'autres localisations cancéreuses (notamment : cancers bronchiques, carcinome rénal et carcinome urothélial).

# Liste des tables

|   |    |
|---|----|
| Table 1. Patient population and baseline characteristics..... | 36 |
| Table 2: The Cox model.....                                   | 37 |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1: Les trois « E » de l'immunoédition : (a) Élimination, c'est-à-dire l'immunosurveillance, (b) Équilibre, (c) Échappement, d'après [3] .....                | 15 |
| Figure 2 : Ciblage thérapeutique en fonction des caractéristiques des cellules cancéreuses, d'après [6].....  | 16 |
| Figure 3: Comment les immunothérapies anti-cancéreuses fonctionnent-elles ? d'après [8]. .....  | 17 |
| Figure 4: Mécanismes d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, d'après [7]. .....  | 17 |
| Figure 5: Prévalence des mutations somatiques en fonction des différents cancers, d'après [9]. .....  | 18 |
| Figure 6: Évolution des taux d'incidence et de mortalité, chez l'homme et la femme, par mélanome cutané, de 1980 à 2012 en France métropolitaine, d'après [14]..... | 19 |
| Figure 7: Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ .....  | 22 |
| Figure 8: Évolution de la consommation d'antibiotiques à l'hôpital mesurée en nombre de DDJ.....  | 23 |
| Figure 9: Effet d'une antibiothérapie par pénicilline sur la composition du microbiote intestinal (PBS : control), d'après [55].....                                | 26 |
| Figure 10: Croissance des données analogiques et digitales, d'après [21].....   | 29 |
| Figure 11: Overall survival according to the Kaplan-Meier method, main analysis (p-value from the Cox bivariate model) .....  | 37 |

## Liste des annexes

|  |    |
|--|----|
| Appendix 1: ICD-10 codes for the diagnosis of bacterial infections considered to be very strongly associated with the administration of antibiotics..... | 53 |
| Appendix 2: Kaplan-Meier overall survival in a sensitivity analysis .....  | 54 |
| Appendix 3: Kaplan-Meier overall survival in a negative control analysis.....  | 54 |
| Appendix 4: ePoster ESMO 2020, Abstract ID: 1115P.....   | 55 |

## Références

- [1] Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J* 1957;1:779–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5022.779>.
- [2] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
- [3] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991–8. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- [4] Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. [Cancer immunotherapy: Rational and recent breakthroughs]. *Rev Med Interne* 2016;37:694–700. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.023>.
- [5] Wiemann B, Starnes CO. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: A historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994;64:529–64. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)90023-X).
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [7] Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer (Paris)* 2019;106:37–47. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.007>.
- [8] Cercle de Réflexion en Immuno-Oncologie. Les défis de l'immunothérapie en oncologie, livre blanc. 2017. <http://www.crio-immunotherapie.com/livre-blanc.pdf> (accessed October 7, 2020).
- [9] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21. <https://doi.org/10.1038/nature12477>.
- [10] Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2015;125:3413–21. <https://doi.org/10.1172/JCI80008>.
- [11] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2598–608. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0386>.
- [12] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- [13] Wolchok JD, Weber JS, Maio M, Neyns B, Harmankaya K, Chin K, et al. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:2174–80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt161>.
- [14] Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2017. 2018. <https://www.e->

cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers (accessed February 11, 2020).

[15] Santé Publique France & Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers 2019. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (accessed October 9, 2020).

[16] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.

[17] Institut National du Cancer. Le prix des médicaments anticancéreux 2017. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Le-prix-des-medicaments-anticancereux> (accessed March 31, 2020).

[18] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:1889–94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>.

[19] Collège National de Pharmacologie Médicale. Anticancéreux : Les points essentiels n.d. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels> (accessed March 25, 2020).

[20] Pavri S, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg* 2016;138. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002367>.

[21] Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28:1631–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>.

[22] ECDC. La résistance aux antibiotiques. Faits et chiffres. *Journ Eur D'INFORMATION SUR Antibiot* 2010. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/fr/fiche-dinformation-medecins-hospitaliers> (accessed February 13, 2020).

[23] ANSM. La consommation d'antibiotiques en France en 2016. 2017. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information> (accessed February 13, 2020).

[24] OMS. Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens. WHO n.d. [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/) (accessed February 13, 2020).

[25] Alfandari S, Robert J, Péan Y, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, et al. Antibiotic use and good practice in 314 French hospitals: The 2010 SPA2 prevalence study. *Med Mal Infect* 2015;45:475–80. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.10.001>.

[26] Daillère R, Derosa L, Bonvalet M, Segata N, Routy B, Gariboldi M, et al. Trial watch : the gut microbiota as a tool to boost the clinical efficacy of anticancer immunotherapy. *Oncoimmunology* n.d.;9. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1774298>.

[27] Locey KJ, Lennon JT. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:5970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521291113>.

[28] Zhang S, Chen D-C. Facing a new challenge: the adverse effects of antibiotics on gut

microbiota and host immunity. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:1135–8. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000245>.

[29] Kelly D, Mulder IE. Microbiome and immunological interactions. *Nutr Rev* 2012;70 Suppl 1:S18-30. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00498.x>.

[30] Dudek-Wicher RK, Junka A, Bartoszewicz M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota. *Przegląd Gastroenterol* 2018;13:85–92. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.76005>.

[31] Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host Microbe* 2017;22:589–99. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005>.

[32] Isolauri E. Microbiota and Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;88:95–105. <https://doi.org/10.1159/000455217>.

[33] Woldeamlak B, Yirdaw K, Biadgo B. Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2019;74:314–20. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>.

[34] Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol* 2017;32:761–6. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000445>.

[35] Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/nu9080859>.

[36] Rapozo DCM, Bernardazzi C, de Souza HSP. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol* 2017;23:2124–40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i12.2124>.

[37] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018;11:1–10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>.

[38] Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2017;2:17004. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4>.

[39] Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2017;74:3769–87. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9>.

[40] Sun M-F, Shen Y-Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev* 2018;45:53–61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>.

[41] Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD* 2018;62:549–60. <https://doi.org/10.3233/JAD-170908>.

[42] Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol* 2011;32:256–64. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.04.003>.

[43] Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, Romanin DE, Serradell MA, Urdaci MC. Impact of kefir derived *Lactobacillus kefiri* on the mucosal immune response and gut microbiota. *J Immunol Res* 2015;2015:361604. <https://doi.org/10.1155/2015/361604>.

- [44] Diehl GE, Longman RS, Zhang J-X, Breart B, Galan C, Cuesta A, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX3CR1<sup>hi</sup> cells. *Nature* 2013;494:116–20. <https://doi.org/10.1038/nature11809>.
- [45] Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011;332:974–7. <https://doi.org/10.1126/science.1206095>.
- [46] Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017;4:14. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>.
- [47] Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504:451–5. <https://doi.org/10.1038/nature12726>.
- [48] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504:446–50. <https://doi.org/10.1038/nature12721>.
- [49] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science* 2013;341:569–73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
- [50] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:1368–79. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108>.
- [51] Edlund null, Nord null. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl A:41–8.
- [52] Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101–14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00066-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00066-4).
- [53] Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PloS One* 2014;9:e95476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>.
- [54] Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect* 2019;79:471–89. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.008>.
- [55] Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res* 2017;48:727–34. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.004>.
- [56] Nord CE, Gajjar DA, Grasela DM. Ecological impact of the des-F(6)-quinolone, BMS-284756, on the normal intestinal microflora. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:229–39. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00414.x>.
- [57] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079–84. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>.
- [58] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084–9. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>.
- [59] Routy B, Gopalakrishnan V, Daillère R, Zitvogel L, Wargo JA, Kroemer G. The gut

microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:382–96. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0006-2>.

[60] Ahmed J, Kumar A, Parikh K, Anwar A, Knoll BM, Puccio C, et al. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* 2018;7:e1507670. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1507670>.

[61] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:1437–44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy103>.

[62] Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz206>.

[63] Elkrief A, El Raichani L, Richard C, Messaoudene M, Belkaid W, Malo J, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* 2019;8:e1568812. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1568812>.

[64] Farmakiotis D. The human microbiome and checkpoint inhibition: potential benefits from antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1003>.

[65] Galli G, Triulzi T, Proto C, Signorelli D, Imbimbo M, Poggi M, et al. Association between antibiotic-immunotherapy exposure ratio and outcome in metastatic non small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 2019;132:72–8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.008>.

[66] Guo J-C, Lin C-C, Lin C-Y, Hsieh M-S, Kuo H-Y, Lien M-Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Use of Antibiotics Associated With Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Res* 2019;39:5675–82. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13765>.

[67] Hakozaki T, Okuma Y, Omori M, Hosomi Y. Impact of prior antibiotic use on the efficacy of nivolumab for non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2019;17:2946–52. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9899>.

[68] Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, Hackl H, Hutarew G, Gampenrieder SP, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2018;9:16512–20. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24751>.

[69] Kaderbhai C, Richard C, Fumet JD, Aarnink A, Foucher P, Coudert B, et al. Antibiotic Use Does Not Appear to Influence Response to Nivolumab. *Anticancer Res* 2017;37:3195–200. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11680>.

[70] Milano G. Efficacy of immunotherapy, gut microbiota and impact of antibiotic use: are there confounding factors? *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:223–4. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03833-2>.

[71] Ouaknine Krief J, Helly de Tauriers P, Dumenil C, Neveux N, Dumoulin J, Giraud V, et al. Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Immunother Cancer* 2019;7:176. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0658-1>.

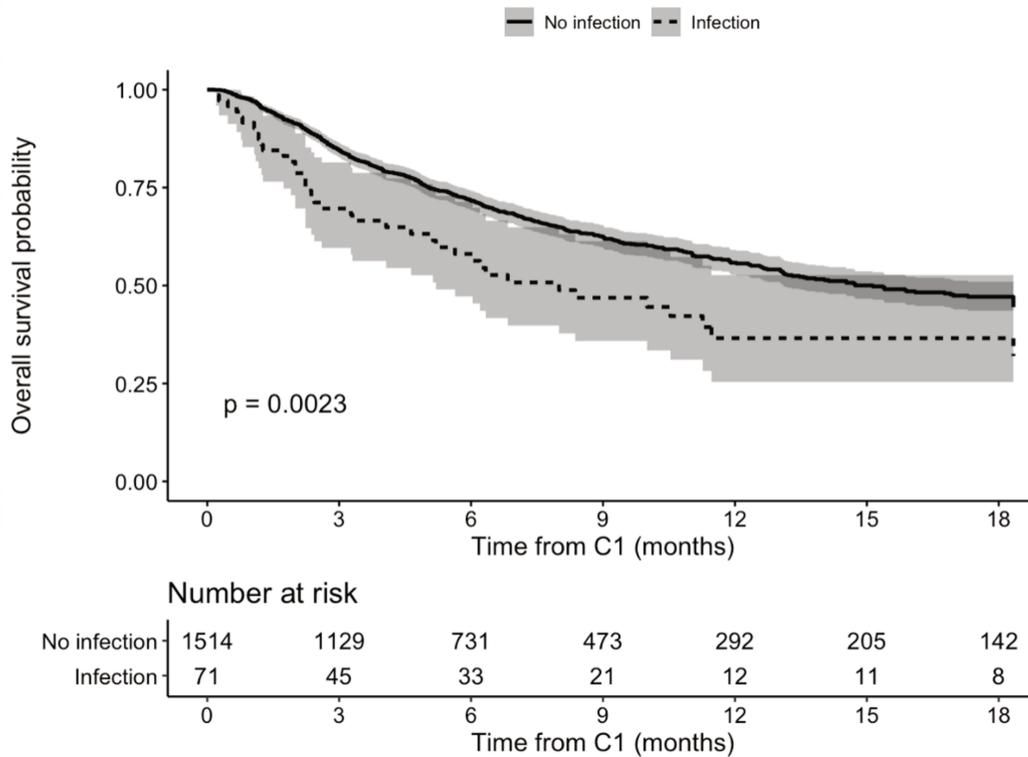
- [72] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2785>.
- [73] Sen S, Carmagnani Pestana R, Hess K, Viola GM, Subbiah V. Impact of antibiotic use on survival in patients with advanced cancers treated on immune checkpoint inhibitor phase I clinical trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:2396–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy453>.
- [74] Tinsley N, Zhou C, Tan G, Rack S, Lorigan P, Blackhall F, et al. Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. *The Oncologist* 2019. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0160>.
- [75] Yan C, Tu X-X, Wu W, Tong Z, Liu L-L, Zheng Y, et al. Antibiotics and immunotherapy in gastrointestinal tumors: Friend or foe? *World J Clin Cases* 2019;7:1253–61. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i11.1253>.
- [76] Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 2019;130:10–7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.01.017>.
- [77] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, Urus H, Patel A, Mineo T, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2785>.
- [78] Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *BioMed Res Int* 2015;2015:639021. <https://doi.org/10.1155/2015/639021>.
- [79] Mayer-Schönberger V, Ingelsson E. Big Data and medicine: a big deal? *J Intern Med* 2018;283:418–29. <https://doi.org/10.1111/joim.12721>.
- [80] Litman RS. Complications of laryngeal masks in children: big data comes to pediatric anesthesia. *Anesthesiology* 2013;119:1239–40. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000016>.
- [81] Ficheur G. Réutilisation de données en médecine. 2019 n.d.:31.
- [82] Chazard E. PMSI, T2A et facturation. 2017.
- [83] CIM-10 Version:2008 n.d. <https://icd.who.int/browse10/2008/fr> (accessed October 13, 2020).
- [84] CCAM-Principes\_generaux\_mars2011.pdf n.d. [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/CCAM-Principes\\_generaux\\_mars2011.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM-Principes_generaux_mars2011.pdf) (accessed October 13, 2020).
- [85] facturation-medicaments-retrocedes\_assurance-maladie.pdf n.d. [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5229/document/facturation-medicaments-retrocedes\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5229/document/facturation-medicaments-retrocedes_assurance-maladie.pdf) (accessed October 13, 2020).
- [86] Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, Champiat S, Voisin AL, Ebbo M, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2019;122:72–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.014>.

- [87] Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2001;19:565–94. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.565>.
- [88] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480:480–9. <https://doi.org/10.1038/nature10673>.
- [89] Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015;350:1079–84. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>.
- [90] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084–9. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>.
- [91] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91–7. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>.
- [92] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-007>.
- [93] Safran C. Reuse of clinical data. *Yearb Med Inform* 2014;9:52–4. <https://doi.org/10.15265/IY-2014-0013>.
- [94] Chazard E, Ficheur G, Caron A, Lamer A, Labreuche J, Cuggia M, et al. Secondary Use of Healthcare Structured Data: The Challenge of Domain-Knowledge Based Extraction of Features. *Stud Health Technol Inform* 2018;255:15–9.
- [95] Thillard E-M, Gautier S, Babykina E, Carton L, Amad A, Bouzillé G, et al. Psychiatric Adverse Events Associated With Infliximab: A Cohort Study From the French Nationwide Discharge Abstract Database. *Front Pharmacol* 2020;11:513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00513>.
- [96] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
- [97] Mohiuddin JJ, Chu B, Facciabene A, Poirier K, Wang X, Doucette A, et al. Association of antibiotic exposure with survival and toxicity in patients with melanoma receiving immunotherapy. *JNCI J Natl Cancer Inst* n.d. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa057>.
- [98] Abid MB. Could the menagerie of the gut microbiome really cure cancer? Hope or hype. *J Immunother Cancer* 2019;7:92. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0561-9>.
- [99] McQuade JL, Ologun GO, Arora R, Wargo JA. Gut Microbiome Modulation Via Fecal Microbiota Transplant to Augment Immunotherapy in Patients with Melanoma or Other Cancers. *Curr Oncol Rep* 2020;22:74. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00913-y>.
- [100] Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS n.d. <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS> (accessed November 5, 2020).

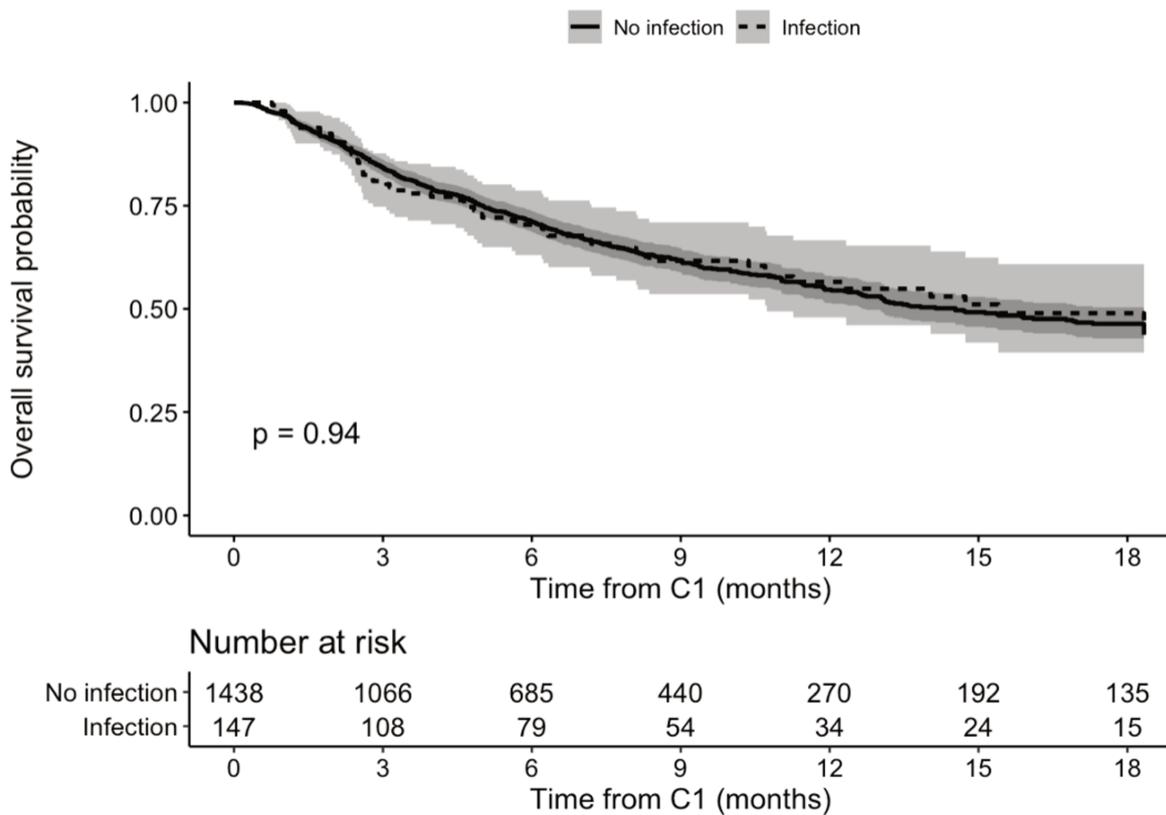
# Annexes

## **Appendix 1: ICD-10 codes for the diagnosis of bacterial infections considered to be very strongly associated with the administration of antibiotics.**

A00 A000 A001 A009 A01 A010 A011 A012 A013 A014 A02 A020 A021 A022 A028 A029 A03 A030 A031 A032 A033 A038  
A039 A04 A040 A041 A042 A043 A044 A045 A046 A047 A048 A049 A05 A050 A051 A052 A053 A054 A058 A059 A06 A060  
A061 A062 A063 A064 A065 A066 A067 A068 A069 A070 A071 A072 A073 A085 A15 A150 A151 A152 A153 A154 A155 A156  
A157 A158 A159 A16 A160 A161 A162 A163 A164 A165 A167 A168 A169 A17 A170 A171 A178 A179 A18 A180 A181 A182  
A183 A184 A185 A186 A187 A188 A19 A190 A191 A192 A198 A199 A20 A200 A201 A202 A203 A207 A208 A209 A21 A210  
A211 A212 A213 A217 A218 A219 A22 A220 A221 A222 A227 A228 A229 A23 A230 A231 A232 A233 A238 A239 A24 A240  
A241 A242 A243 A244 A25 A250 A251 A259 A26 A260 A267 A268 A269 A27 A270 A278 A279 A28 A280 A281 A282 A288  
A289 A30 A300 A301 A302 A303 A304 A305 A308 A309 A31 A310 A311 A318 A319 A32 A320 A321 A327 A328 A329 A33 A34  
A35 A36 A360 A361 A362 A363 A368 A369 A37 A370 A371 A378 A379 A38 A39 A390 A391 A392 A393 A394 A395 A398 A399  
A40 A400 A401 A402 A403 A408 A409 A41 A410 A411 A412 A413 A414 A415 A418 A419 A42 A420 A421 A422 A427 A428  
A429 A43 A430 A431 A438 A439 A44 A440 A441 A448 A449 A46 A48 A480 A481 A482 A483 A484 A488 A49 A490 A491  
A492 A493 A498 A499 A50 A500 A501 A502 A503 A504 A505 A506 A507 A509 A51 A510 A511 A512 A513 A514 A515 A519  
A52 A520 A521 A522 A523 A527 A528 A529 A53 A530 A539 A54 A540 A541 A542 A543 A544 A545 A546 A548 A549 A55 A56  
A560 A561 A562 A563 A564 A568 A57 A58 A59 A590 A598 A599 A63 A630 A6300 A6308 A638 A64 A65 A66 A660 A661  
A662 A663 A664 A665 A666 A667 A668 A669 A67 A670 A671 A672 A673 A679 A68 A680 A681 A689 A69 A690 A691 A692  
A698 A699 A70 A71 A710 A711 A719 A74 A740 A748 A749 A75 A750 A751 A752 A753 A759 A77 A770 A771 A772 A773  
A778 A779 A78 A79 A790 A791 A798 A799 B50 B500 B508 B509 B51 B510 B518 B519 B52 B520 B528 B529 B53 B530 B531  
B538 B54 B55 B550 B551 B552 B559 B56 B560 B561 B569 B57 B570 B571 B572 B573 B574 B575 B58 B580 B581 B582 B583  
B588 B589 B59 B60 B600 B601 B602 B608 B6080 B6088 B64 B65 B650 B651 B652 B653 B658 B659 B66 B660 B661 B662 B663  
B664 B665 B668 B669 B67 B670 B671 B672 B673 B674 B675 B676 B677 B678 B95 B950 B951 B952 B953 B954 B955 B956 B957  
B958 B96 B960 B961 B962 B963 B964 B965 B966 B967 B968 B9680 B9681 B9688 B98 B980 B99 B99+0 B99+1 D733 E321 G00  
G000 G001 G002 G003 G008 G009 G01 G039 G04 G042 G050 G06 G060 G061 G062 G07 H600 H602 H620 H66 H660 H664  
H669 H670 I320 I33 I330 I339 I38 I39 I398 I40 I400 I401 I408 I409 I410 I520 J01 J010 J011 J012 J013 J014 J018 J019 J03  
J030 J038 J039 J04 J040 J041 J042 J13 J14 J15 J150 J151 J152 J153 J154 J155 J156 J157 J158 J159 J16 J160 J168 J170 J181  
J189 J200 J201 J202 J340 J390 J391 J85 J850 J851 J852 J853 J86 J860 J869 K046 K047 K113 K122 K223 K251 K252 K255 K256  
K261 K262 K265 K266 K271 K272 K275 K276 K281 K282 K285 K286 K35 K350 K351 K352 K353 K358 K359 K36 K37 K570 K572  
K574 K578 K61 K610 K611 K612 K613 K614 K630 K65 K650 K658 K659 K670 K671 K672 K673 K750 K800 K801 K803 K804 K81  
K810 K830 K831 K832 K833 L02 L020 L021 L022 L023 L024 L028 L029 L03 L030 L031 L032 L033 L038 L039 L04 L040 L041 L042  
L043 L048 L049 L050 L080 L88 M00 M000 M0000 M0001 M0002 M0003 M0004 M0005 M0006 M0007 M0008 M0009 M001 M0010  
M0011 M0012 M0013 M0014 M0015 M0016 M0017 M0018 M0019 M002 M0020 M0021 M0022 M0023 M0024 M0025 M0026 M0027  
M0028 M0029 M008 M0080 M0081 M0082 M0083 M0084 M0085 M0086 M0087 M0088 M0089 M009 M0090 M0091 M0092 M0093  
M0094 M0095 M0096 M0097 M0098 M0099 M01 M010 M0100 M0101 M0102 M0103 M0104 M0105 M0106 M0107 M0108 M0109  
M011 M0110 M0111 M0112 M0113 M0114 M0115 M0116 M0117 M0118 M0119 M012 M0120 M0121 M0122 M0123 M0124 M0125  
M0126 M0127 M0128 M0129 M013 M0130 M0131 M0132 M0133 M0134 M0135 M0136 M0137 M0138 M0139 M13 M462 M4620  
M4621 M4622 M4623 M4624 M4625 M4626 M4627 M4628 M4629 M463 M4630 M4632 M4633 M4634 M4635 M4636 M4637 M4638  
M4639 M464 M4640 M4642 M4643 M4644 M4645 M4646 M4647 M4648 M4649 M465 M4650 M4651 M4652 M4653 M4654 M4655  
M4656 M4657 M4658 M4659 M492 M4920 M4921 M4922 M4923 M4924 M4925 M4926 M4927 M4928 M4929 M630 M650 M6500  
M6501 M6502 M6503 M6504 M6505 M6506 M6507 M6508 M6509 M680 M710 M7100 M7101 M7102 M7103 M7104 M7105 M7106  
M7107 M7108 M7109 M725 M7250 M7251 M7252 M7253 M7254 M7255 M7256 M7257 M7258 M7259 M726 M7260 M7261 M7262  
M7263 M7264 M7265 M7266 M7267 M7268 M7269 M86 M860 M8600 M8601 M8602 M8603 M8604 M8605 M8606 M8607 M8608  
M8609 M861 M8610 M8611 M8612 M8613 M8614 M8615 M8616 M8617 M8618 M8619 M900 M9000 M9001 M9002 M9003 M9004  
M9005 M9006 M9007 M9008 M9009 N110 N111 N151 N30 N300 N309 N330 N340 N410 N412 N45 N450 N70 N700 N709 N730  
N731 N732 N733 N734 N735 N740 N741 N742 N743 N744 N748 N75 N751 N760 N762 N764 N771 O23 O230 O231 O232  
O233 O234 O235 O239 S01 S010 S011 S012 S013 S014 S015 S017 S018 S019 S0201 S0211 S0221 S0231 S0241 S0251 S0261 S0271  
S0281 S0291 S0601 S0611 S0621 S0631 S0641 S0651 S0661 S0671 S0681 S0691 S11 S110 S111 S112 S117 S118 S119 S1201 S1211  
S1221 S1271 S1281 S1291 S21 S210 S211 S212 S217 S218 S219 S2201 S2211 S2221 S2231 S2241 S2281 S2291 S2681 S2691 S2701  
S2711 S2721 S2731 S2741 S2751 S2761 S2771 S2781 S2791 S31 S310 S311 S312 S313 S314 S315 S317 S318 S3201 S3211 S3221 S3231  
S3241 S3251 S3271 S3281 S3611 S3621 S3631 S3641 S3651 S3661 S3671 S3681 S3691 S3701 S3711 S3721 S3731 S3741 S3751 S3761  
S3771 S3781 S37810 S3791 S41 S410 S411 S417 S418 S4201 S4211 S4221 S4231 S4241 S4271 S4281 S4291 S51 S510 S517 S518 S519  
S5201 S5211 S5221 S5231 S5241 S5251 S5261 S5271 S5281 S5291 S61 S610 S611 S617 S618 S619 S6201 S6211 S6221 S6231 S6241  
S6251 S6261 S6271 S6281 S71 S710 S711 S717 S718 S7201 S7211 S7221 S7231 S7241 S7271 S7281 S7291 S81 S810 S817 S818 S819  
S8201 S8211 S8221 S8231 S8241 S8251 S8261 S8271 S8281 S8291 S91 S910 S911 S912 S913 S917 S9201 S9211 S9221 S9231 S9241  
S9251 S9271 S9291 T01 T010 T011 T012 T013 T016 T018 T019 T0201 T0211 T0221 T0231 T0241 T0251 T0261 T0271 T0281 T0291  
T08+1 T091 T10+1 T111 T12+1 T131 T141 T1421 T36 T360 T361 T362 T363 T364 T365 T366 T368 T369 T802 T814 T826 T827 T835  
T836 T845 T846 T847 T857 T874 T880 U80 U800 U801 U808 U81 U810 U818 U82 U820 U820+0 U821 U8210 U82100 U8218  
U82180 U822 U822+0 U822+1 U828 U828+0 U829 U829+0 U83 U830+0 U831 U831+0 U832 U832+0 U837 U8370 U83700 U8371  
U83710 U8378 U83780 U838 U838+0U839 U839+0.



*Appendix 2: Kaplan-Meier overall survival in a sensitivity analysis*



*Appendix 3: Kaplan-Meier overall survival in a negative control analysis*

# Association between hospital stays with infection and overall survival in patients treated with ipilimumab, analysis of the French nationwide exhaustive hospital discharge database (PMSI).

Pierre-Yves Cren <sup>1,2</sup>, Nicolas Bertrand <sup>1</sup>, Marie-Cécile Le Déley <sup>2,3</sup>, Nicolas Penel <sup>1,4</sup>, Emmanuel Chazard <sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Univ. Lille, CHU Lille, CERIM, ULR 2684 METRICS, F-59000 Lille, France; <sup>2</sup> Methodology and Biostatistics Unit, Centre Oscar Lambret, F-59000 Lille, France; <sup>3</sup> Hematology and Biostatistics Unit, Centre Oscar Lambret, F-59000 Lille, France; <sup>4</sup> General Oncology Department, Centre Oscar Lambret, F-59000 Lille, France

**Background**

- The gut microbiota has a key role in the regulation of the immune system.
- Disruption of the gut microbiota's composition by antibiotics might significantly affect the efficacy of immune checkpoint inhibitors.
- In a study of patients treated with ipilimumab, we sought to assess the relationship between overall survival (OS) and in-hospital antibiotic administration.

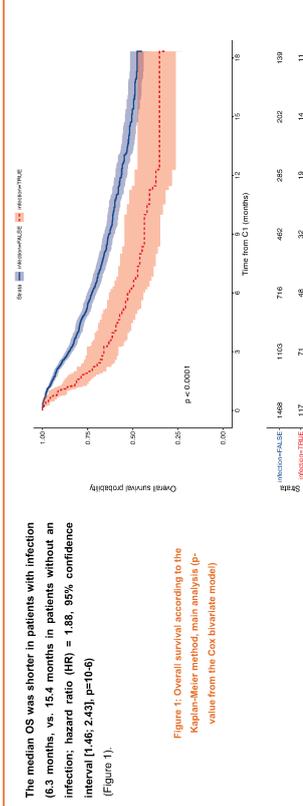
**Methods**

- All consecutive patients having been treated with ipilimumab between January 2012 and November 2014 were selected from the French nationwide exhaustive hospital discharge database (PMSI).
- Exposure to antibiotics was defined as the presence of a hospital stay with a documented systemic bacterial infection.
- The primary outcome was OS.
- The study consisted of three parts. In the primary analysis, we investigated the relationship between OS and potential exposure to antibiotics within the 2 months before or the month after initiation of the patient's first ever course of ipilimumab (C1) (the time interval most commonly used in the literature). Secondly, we performed a sensitivity analysis that considered only exposure during the 2 months before C1. Lastly, we performed a negative control analysis by considering antibiotic exposure far from C1 (i.e. between 12 and 2 months before C1).

**Results**

- We studied 45,124 hospital stays involving 1885 patients from 97 centres.
- All patients had received ipilimumab monotherapy for advanced melanoma.
- Overall, 117 of the 1885 patients (7.4%) were documented as having received systemic antibiotic therapy in hospital during the defined exposure period. The most frequent sites of infection were the skin (21.6%), the respiratory tract (20.4%), and the digestive system (14.4%).
- Baseline patient characteristics are described in Table 1.

| Characteristics   | Overall population (n=1885) | No infection (n=1668) | Infection (n=217) | p-value |
|---|-----------------------------|-----------------------|-------------------|---------|
| Age at C1 in years, mean (SD)   | 62.2 (14.6)                 | 62.3 (14.6)           | 61.1 (13.9)       | 0.39    |
| Males, n (%)  | 876 (55.3%)                 | 808 (55.0%)           | 68 (56.1%)        | 0.58    |
| Severe malnutrition at C1, n (%)  | 34 (2.1%)                   | 28 (1.9%)             | 6 (5.1%)          | 0.005   |
| Brain metastases at C1 or before C1, n (%)                                | 277 (17.5%)                 | 244 (16.6%)           | 33 (29.2%)        | 0.002   |
| Protonic chemotherapy, n (%)  | 922 (62.2%)                 | 848 (59.8%)           | 74 (62.2%)        | 0.29    |
| Total number of previous courses of chemotherapy, median (IQR)            | 2 (0-7)                     | 2 (0-7)               | 2 (0-6)           | 0.53    |
| Number of courses of chemotherapy during the year before C1, median (IQR) | 1 (0-5)                     | 1 (0-5)               | 2 (0-6)           | 0.39    |
| Cumulative length of hospital stays before C1 ≥ 356 days, n (%)           | 539 (33.4%)                 | 477 (33.4%)           | 52 (46.3%)        | 0.006   |



The median OS was shorter in patients with infection (6.3 months, vs. 15.4 months in patients without an infection; hazard ratio (HR) = 1.88, 95% confidence interval [1.46; 2.43], p=10.6) (Figure 1).

The estimated effect size associated with infection was stable and statistically significant in a multivariate analysis, with a HR of 1.68 (1.30; 2.18), p=10.5) after adjustment for severe malnutrition and brain metastases (Table 2).

| Characteristic   | HR (95% CI)       | p-value |
|--|-------------------|---------|
| Age at C1, in years (ref = 61-69)                        | 1.08 (0.88, 1.44) | 0.44    |
| Male sex   | 1.11 (0.95, 1.31) | 0.03    |
| Severe malnutrition                                      | 1.88 (1.46, 2.43) | p=10.5  |
| Brain metastases   | 1.68 (1.26, 2.15) | p=10.5  |
| Protonic chemotherapy                                    | 1.12 (0.95, 1.33) | p=0.17  |
| Cumulative length of hospital stays before C1 ≥ 356 days | 1.12 (0.86, 1.21) | p=0.85  |

In the sensitivity analysis, the HR (1.65, [1.19; 2.28], p=0.0023) was very similar to that obtained in the main analysis. In the negative control analysis, the median OS was similar in the two groups: 15.4 months in patients with an infection and 14.5 months in patients without an infection (HR=0.95, [0.75; 1.30], p=0.94).

**Conclusions**

- In patients treated with ipilimumab for advanced melanoma, infection and antibiotic administration in hospital at around the time of C1 appear to be associated with significantly lower clinical benefit.
- It is important to prescribe antibiotics wisely and to limit their use to strictly necessary situations. However, for some patients, antibiotic use appears to be unavoidable. In these cases, ongoing clinical studies are testing ways of reverting antibiotic-induced dysbiosis: faecal microbiota transplantation, microbial ecosystem therapeutics or probiotics, for example.

Conflict of interests: None to declare.  
 Corresponding author: pierre.yves.cren@univ-lille.com

**AUTEUR : Nom : Cren**

**Prénom : Pierre-Yves**

**Date de Soutenance : 11/12/2020**

**Titre de la Thèse : Association entre les séjours hospitaliers avec infection et la survie globale des patients traités par ipilimumab : analyse de 1585 patients du PMSI.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Oncologie médicale**

**DES + spécialité : Oncologie médicale**

**Mots-clés : mélanome, ipilimumab, inhibiteur des points de contrôle immunitaire, immunothérapie, infection, antibiotique, antibiothérapie, microbiote intestinal, réutilisation de données.**

**Résumé :**

**Contexte :** Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la régulation du système immunitaire. La perturbation de la composition du microbiote intestinal par les antibiotiques pourrait affecter de manière significative l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Dans une étude portant sur des patients traités par ipilimumab, nous avons cherché à évaluer la relation entre l'administration d'antibiotiques en milieu hospitalier et la survie globale.

**Matériel et Méthodes :** Les patients ayant été traités par ipilimumab entre janvier 2012 et novembre 2014 ont été sélectionnés dans la base de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). L'exposition aux antibiotiques a été définie comme la présence d'un séjour hospitalier avec une infection bactérienne systémique documentée et survenant dans les 2 mois précédant la première cure d'ipilimumab, ou le mois suivant celle-ci. Le critère de jugement principal était la survie globale.

**Résultats :** Nous avons étudié 43124 séjours hospitaliers impliquant 1585 patients, provenant de 97 centres en France. Tous les patients avaient reçu de l'ipilimumab en monothérapie pour un mélanome avancé. Au total, 117 des 1585 patients (7,4%) ont reçu une antibiothérapie systémique à l'hôpital pendant la période d'exposition définie. La survie globale médiane était plus courte chez les patients infectés (6,3 mois, contre 15,4 mois chez les patients non infectés ; hazard ratio (HR) = 1,88, intervalle de confiance à 95% [1,46 ; 2,43],  $p=10^{-6}$ ). Dans une analyse multivariée avec ajustement sur les covariables d'intérêt, la présence d'une infection était toujours associée de manière significative à une diminution de la survie globale (HR=1,68, [1,30 ; 2,18],  $p=10^{-5}$ ).

**Conclusion :** Chez les patients traités par ipilimumab pour un mélanome avancé, l'infection et l'administration d'antibiotiques à l'hôpital à proximité de la première cure d'ipilimumab semblent être associées à une diminution du bénéfice clinique de cet inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Directeurs de thèse :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD**

**Monsieur le Docteur Nicolas BERTRAND**