

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
ANNEE : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons
sur l'efficacité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante à base
de capécitabine pour les cancers du rectum**

Présentée et soutenue publiquement le 19 février 2021 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Marie BRIDOUX**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON

Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Avertissement

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

Abréviations

5-FU	5-fluorouracile
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCO®	American Society of Clinical Oncology
AUC	Aire sous la courbe
CDK	Cyclin dependent kinase (= kinase dépendante des cyclines)
Cmax	Concentration plasmatique maximale
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
H2RA	Antagonistes des récepteurs à l'histamine H2
HR	Hazard ratio
INCa	Institut national du cancer
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ITK	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
SSR	Survie sans récurrence
TME	« Total mesorectum excision » (= excision totale du mésorectum)
TNT	« Total neoadjuvant treatment » (= traitement néoadjuvant total)
TRG	« Tumor Response Grade » (= grade de régression tumorale)

Table des matières

I. Résumé	7
II. Introduction	9
A. Le cancer du rectum	9
B. La capécitabine	12
C. Les inhibiteurs de la pompe à protons	13
D. Interaction entre les IPP et les inhibiteurs de tyrosine kinase	14
E. Interaction entre les IPP et la capécitabine	16
1. Dans le cadre d'une chimiothérapie à visée métastatique.....	16
2. Dans le cadre d'une chimiothérapie à visée adjuvante.....	18
3. Dans le cadre d'une radio-chimiothérapie à visée néoadjuvante.....	18
F. Objectif de l'étude	19
III. Article	20
A. Introduction	21
B. Materials and methods	22
1. Study design.....	22
2. Patient eligibility.....	22
3. Ethical considerations.....	22
4. Analysis.....	23
5. Study outcomes.....	23
6. Statistical considerations.....	23
C. Results	24
1. Population characteristics.....	24
2. Local and metastatic recurrence.....	25
3. Recurrence-free survival.....	25
4. Overall survival.....	26
5. Safety.....	26
6. Pathological features.....	26
D. Discussion	27
E. Conclusion	28
F. Appendix	32
IV. Discussion	35
A. Points essentiels des résultats	35
B. Limites de l'étude	36
1. Classification de la prise d'IPP.....	36
2. Biais.....	37
3. Arrêt de l'étude.....	37

C.	Pharmacocinétique de l'interaction entre IPP et capécitabine	38
1.	Absorption.....	38
2.	Métabolisation.....	39
D.	Les autres impacts des inhibiteurs de la pompe à protons	40
1.	La survenue de cancers.....	40
2.	La survie des patients atteints de cancers.....	40
3.	La tolérance des traitements.....	42
4.	Interaction avec d'autres traitements anti-tumoraux.....	43
5.	La dysbiose.....	44
6.	Le micro-environnement tumoral.....	46
E.	Perspectives	46
1.	EVADER-IPP.....	47
2.	PRODIGE23-IPP.....	48
V.	Conclusion	50
VI.	Références bibliographiques	51
VII.	Annexes	56
A.	Annexe 1 : Statut TNM (8ème édition 2017)	56
B.	Annexe 2 : Protocoles de chimiothérapie utilisés en France (TNCD 2019)	57
C.	Annexe 3 : Stades des cancers colorectaux (TNCD 2019)	58
D.	Annexe 4 : Synopsis du projet EVADER-IPP	59
E.	Annexe 5 : Synopsis du projet PRODIGE23-IPP	67

I. RESUME

Impact de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante à base de capécitabine pour les cancers du rectum

Contexte : Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont un des médicaments les plus utilisés à travers le monde et sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Récemment, plusieurs études ont fait émerger l'idée que les IPP perturberaient l'efficacité de la capécitabine. L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact de la co-médication par IPP sur la survie sans récurrence des patients atteints de cancer rectal traités par radio-chimiothérapie néo-adjuvante avec capécitabine.

Méthode : Une étude rétrospective monocentrique a été menée au Centre Oscar Lambret à Lille. Les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé, traités par radio-chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie d'exérèse ont été inclus. Une analyse intermédiaire était prévue après inclusion de l'ensemble des patients du Centre Oscar Lambret. Les paramètres démographiques, les caractéristiques du traitement, les données de survie et l'existence d'une prise d'IPP ont été recueillis. Les données de survie ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank.

Résultats : Deux cent quinze patients ont été sélectionnés dont 135 (62,8%) hommes et 80 (37,2%) femmes. La fréquence de la prise d'IPP était de 16,1%. La prise d'IPP n'était pas associée à une diminution significative de la survie sans récurrence (HR 1,26,

Marie BRIDOUX

IC 95% 0,61-2,60, $p=0,54$), ni de la survie globale (HR 0,95, IC95% 0,33-2,76, $p=0,93$).

Le taux de réponse histologique complète semblait moins important chez les patients sous IPP (8,7% vs. 19%, $p=0,36$).

Conclusion : L'analyse intermédiaire n'a pas permis de mettre en évidence d'impact significatif de la co-médication par IPP sur la survie des patients traités pour un cancer rectal localement avancé. Cette étude a été arrêtée suite à l'analyse intermédiaire, en raison des résultats non-contributifs et d'un manque de puissance. Cependant, l'innocuité des IPP ne peut pas être affirmée.

II. INTRODUCTION

A. LE CANCER DU RECTUM

En France, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents après ceux de la prostate et du sein, et représente 20% de tous les cancers. Le nombre de nouveaux cas estimés en 2018 était de 43 350 cancers colorectaux dont 35% de localisation rectale (1–3).

A l'échelle mondiale, le cancer colorectal est également le 3^{ème} cancer le plus fréquemment rencontré et le premier cancer digestif, mais il existe des variations inter-régionales. En Europe, on note un gradient d'incidence et un gradient de mortalité entre les pays du Nord-Ouest, historiquement plus touchés, et ceux du Sud-Est. Néanmoins, ce gradient a tendance à s'équilibrer avec une stabilisation de l'incidence dans les pays occidentaux et une augmentation de l'incidence dans les pays orientaux (1).

Bien que souvent réunis sous une même entité, le cancer du côlon et celui du rectum sont en réalité deux maladies distinctes (2). On divise les cancers rectaux en trois catégories selon la distance de leur pôle inférieur par rapport à la marge anale : les cancers du bas rectum (distance inférieure à 5 cm), moyen rectum (de 5 à 10 cm) et du haut rectum (de 10 à 15 cm) (2,4). Les cancers coliques et rectaux se distinguent sur le plan anatomique mais aussi sur les plans épidémiologiques (prédominance du cancer rectal chez les hommes) et moléculaires. En effet, les tumeurs coliques droites présentent majoritairement une instabilité microsatellitaire et des mutations des gènes *BRAF* et *KRAS*, tandis que les tumeurs coliques gauches et les tumeurs rectales

présentent plutôt des mutations des gènes *APC* et *TP53* et une instabilité chromosomique. La prise en charge multimodale diffère entre ces deux localisations : les cancers coliques tirent un bénéfice plus important d'un traitement par chimiothérapie adjuvante tandis que les cancers rectaux sont moins chimio-sensibles, répondent mieux à un traitement néo-adjuvant comportant une radio-chimiothérapie et ont une prise en charge chirurgicale plus complexe, liée à la présence du sphincter anal. L'activité physique serait un facteur protecteur du cancer colique mais n'aurait pas d'effet sur la prévention du cancer rectal (5). Enfin, l'évolution naturelle de la maladie est également différente : les tumeurs rectales ont tendance à avoir plus de rechutes sur les plans loco-régionaux et pulmonaires (5).

La prise en charge des cancers rectaux diffère selon leur statut TNM (Annexe 1). Le traitement des cancers rectaux localisés (T1 et T2) repose sur la chirurgie. Dans le cas d'un cancer rectal localement avancé (T3 ou T4 du moyen ou du bas rectum, atteinte ganglionnaire, tumeur fixée ou située à moins de 1 mm du fascia recti), il existe une indication de radio-chimiothérapie pré-opératoire (4). Le schéma de radio-chimiothérapie actuellement utilisé en France est le protocole « CAP 45 » ou « CAP 50 » qui associe de la radiothérapie 45 ou 50 grays (Gy) en 25 fractions étalées sur 5 semaines à de la capécitabine (800mg/m² matin et soir les jours de radiothérapie). La radiothérapie pré-opératoire permet de diminuer le taux de récurrences locales. L'association d'une chimiothérapie à cette radiothérapie pré-opératoire permet d'augmenter le taux de réponse histologique et de diminuer le taux de récurrences locales, ceci au prix d'une toxicité majorée (6,7). La résection chirurgicale par exérèse totale du mésorectum (total mesorectum excision, TME) se fait idéalement 6 à 8 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie (4). Un schéma de radiothérapie pré-opératoire seule (5x5Gy) peut également être proposé mais ce n'est pas actuellement

le standard en France (4). Une chimiothérapie adjuvante par 5-fluorouracile (5-FU ou LV5FU2) ou 5-FU et oxaliplatine (FOLFOX, cf annexe 2) est discutée selon la réponse histologique, le traitement pré-opératoire et la qualité de la résection chirurgicale (4).

Le Tumor Regression Grade (TRG) est un système d'évaluation de la réponse histologique suite à un traitement cytotoxique. Il reflète la réponse thérapeutique au traitement néoadjuvant et a une valeur pronostique. Dans les cancers rectaux traités par radio-chimiothérapie néoadjuvante, il n'existe pas de consensus concernant la classification du TRG. Plusieurs systèmes de classification du TRG existent, les plus utilisés sont ceux de Dworak, de Mandard et de Rödel (8). Les définitions de ces différents systèmes sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Principaux systèmes de classification du TRG utilisés dans le cancer du rectum.

	Dworak	Mandard	Rödel
Absence de régression tumorale	TRG 0 : absence de régression tumorale	TRG 5 : absence de régression tumorale	TRG 0 : absence de régression tumorale
Régression tumorale minime	TRG 1 : masse tumorale dominante associée à de la fibrose	TRG 4 : fibrose et cellules tumorales avec cellules tumorales prédominantes	TRG 1 : régression tumorale < 25%
Régression tumorale modérée	TRG 2 : fibrose dominante avec cellules tumorales résiduelles	TRG 3 : fibrose et cellules tumorales avec fibrose prédominante	TRG 2 : régression tumorale 25-50%
Régression tumorale majeure	TRG 3 : très peu de cellules tumorales	TRG 2 : rares cellules tumorales résiduelles	TRG 3 : régression tumorale > 50%
Régression tumorale complète	TRG 4 : absence de cellules tumorales	TRG 1 : absence de cellules tumorales	TRG 4 : régression tumorale complète

Chacun de ces systèmes comporte cinq catégories et va de la réponse complète à l'absence de réponse. Les systèmes de Dworak et de Mandard évaluent de façon semi-quantitative le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux résultant de la destruction de la tumeur, tandis que la classification de Rödel évalue le pourcentage de régression tumorale. Cependant, ces différents systèmes sont subjectifs et peuvent manquer de reproductibilité. En pratique, la réponse histologique complète (ypT0N0) est un critère anatomopathologique plus robuste, plus reproductible et plus objectif (4).

B. LA CAPECITABINE

La capécitabine (Xeloda®) est une pro-drogue du 5-FU administrée par voie orale. Il s'agit d'un antimétabolite antipyrimidique qui inhibe la synthèse de l'ADN en bloquant la thymidylate synthase, enzyme transformant l'uracile en thymine. Cette chimiothérapie est active en phases S et G2 du cycle cellulaire. L'enzyme impliquée dans la conversion finale de la capécitabine en 5-FU, la thymidine phosphorylase, est localisée dans les tissus tumoraux mais également dans les tissus sains à des taux moindres. La dégradation de la capécitabine est essentiellement hépatique par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) puis son élimination se fait par voie rénale. En cas de déficit en DPD, les toxicités liées à la capécitabine sont majorées (9). En décembre 2018, l'Institut National du Cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont recommandé la recherche systématique d'un déficit en DPD par la mesure de l'uracilémie chez tous les patients devant recevoir une chimiothérapie utilisant les fluoropyrimidines, l'objectif étant d'éviter certaines toxicités très graves chez des patients déficitaires en DPD (10).

Les effets secondaires les plus fréquents de la capécitabine sont l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, nausées), la stomatite, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (le syndrome mains-pieds) et sur le plan biologique, l'hyperbilirubinémie et la toxicité hématologique (11).

Cette molécule dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des cancers du côlon en situation adjuvante, des cancers colorectaux métastatiques, des cancers gastriques avancés et du cancer du sein localement avancé ou métastatique. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la capécitabine ou au 5-FU, d'absence complète d'activité de la DPD, de situation de grossesse ou d'allaitement, d'insuffisance hématologique (leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie sévère), d'insuffisance hépatique sévère, d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) ou de traitement concomitant par la sorivudine (antiviral analogue nucléosidique) ou ses analogues, telle que la brivudine.

Les interactions médicamenteuses connues de la capécitabine concernent les substrats du cytochrome P-450 2C9, notamment les anticoagulants coumariniques (la warfarine) et la phénytoïne (11).

C. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont un des médicaments les plus utilisés en France et à travers le monde (12). En France, la consommation d'IPP ne cesse de croître et concernait 19% de la population générale en 2016 (13,14). Les molécules de cette classe thérapeutique inhibent de manière irréversible l'enzyme H⁺K⁺-ATPase (la pompe à protons) au niveau des cellules pariétales gastriques, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion acide gastrique (15).

Marie BRIDOUX

Les molécules d'IPP disponibles en France sont l'ésooméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.

Leurs principales indications sont le traitement du reflux gastro-œsophagien, le traitement des ulcères gastroduodénaux, la prévention des ulcères gastroduodénaux en cas de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque, l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison (15,16).

Cette classe médicamenteuse est souvent prescrite hors AMM, notamment dans la dyspepsie fonctionnelle et dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients non à risque (16,17).

Les IPP sont contre-indiqués chez les patients hypersensibles et chez ceux recevant de façon concomitante un traitement par inhibiteur des protéases (atazanavir ou nelfinavir) (18).

Leurs principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, nausées et vomissements). De plus, la réduction de l'acidité gastrique peut engendrer des effets secondaires plus sévères tels que des troubles de l'absorption ionique (hypomagnésémie, carence martiale, carence en vitamine B12), une insuffisance rénale, une majoration du risque infectieux (pneumopathies, infections à *Clostridium difficile*, péritonites), des fractures osseuses et des perturbations du microbiote intestinal (12,19).

D. INTERACTION ENTRE LES IPP ET LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Les IPP interagissent avec de nombreux médicaments. En premier lieu, les molécules ayant une absorption dépendante du pH gastrique peuvent voir leur

absorption diminuée (kétococonazole, inhibiteurs de protéases et erlotinib) ou, au contraire, augmentée (digoxine). Par ailleurs, les IPP inhibent le cytochrome P-450 2C19, et augmentent les concentrations plasmatiques des médicaments ayant une métabolisation hépatique via ce cytochrome (diazepam, phénytoïne) en cas d'administration concomitante (15).

Récemment, plusieurs études ont fait émerger l'impact négatif de la prise d'IPP dans les cancers traités par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), molécules de thérapies ciblées prises par voie orale. Les ITK sont des bases faibles avec une solubilité pH-dépendante dont l'absorption est optimale à pH bas. En diminuant l'acidité gastrique, les IPP perturbent l'équilibre des ITK entre leur forme ionisée et leur forme non-ionisée. La forme non-ionisée, moins soluble, se retrouve majoritaire et, par conséquent, la biodisponibilité de l'ITK diminue (17,20). Dans l'étude de Tan et al, l'association d'ésoméprazole au pazopanib diminuerait l'absorption et la biodisponibilité de ce dernier de 40% (21).

En 2014, Ha et al ont étudié l'impact de la prise d'IPP chez des patients recevant du sunitinib pour un cancer rénal à cellules claires métastatique. Les auteurs retrouvaient une diminution significative de la survie sans progression (SSP) avec une médiane passant de 23.6 mois à 18.9 mois ($p=0.04$) et une diminution de la survie globale (SG) avec une médiane passant de 62.4 semaines à 40.9 semaines ($p=0.02$) chez les sujets prenant des IPP (22). Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Chu et al qui étudiait la prise d'anti-acides (93% d'IPP et 7% d'H2RA, antagonistes des récepteurs à l'histamine H2 au niveau des cellules pariétales gastriques qui inhibent la sécrétion acide médiée par l'histamine) chez des patients ayant un cancer pulmonaire non à petites cellules localement avancé ou métastatique traité par erlotinib. La SSP médiane et la SG médiane étaient significativement plus basses (1.4

Marie BRIDOUX

vs. 2.3 mois, $p < 0.0001$ et 12.9 vs. 16.8 mois, $p=0.003$ respectivement) dans le groupe prenant des anti-acides (23).

En 2019, une analyse du registre épidémiologique nord-américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) a été publiée par Sharma et al. Il s'agit d'une étude rétrospective des données médicales de 2007 à 2012 menée chez 12 538 patients de plus de 65 ans traités par ITK pour un cancer pulmonaire, rénal, hépatique, pancréatique ou une leucémie myéloïde chronique. La prévalence de la prise d'IPP était de 22.7%. La co-médication par IPP était associée à une diminution significative de la survie globale à 90 jours (HR 1.16, IC 95% 1.05-1.28) et à 1 an (HR 1.10, IC 95% 1.04-1.18) (24).

Il est désormais retenu par l'agence nationale de sécurité du médicament que l'interaction entre les IPP et les ITK est une interaction à prendre en compte au moment de la prescription du traitement (18).

E. INTERACTION ENTRE LES IPP ET LA CAPECITABINE

1. DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOThERAPIE A VISEE METASTATIQUE

Nous disposons à ce jour de peu de données concernant l'association entre capécitabine et IPP.

La première étude ayant suggéré une interaction entre les IPP et la capécitabine est l'étude TRIO-013/LOGiC (25). Cet essai multicentrique randomisé mené par Chu et al comparait l'ajout du lapatinib à l'association capécitabine et oxaliplatine (CAPOX, cf annexe 2) chez 545 patients ayant un cancer œsogastrique métastatique surexprimant l'oncoprotéine HER2. L'essai ne montrait pas de différence en SSP ni en SG dans le bras lapatinib. Cependant, une analyse supplémentaire retrouvait un impact négatif de la prise d'IPP chez les patients traités par CAPOX avec une diminution de la SSP (SSP

médiane passant de 5.7 mois à 4.2 mois dans le groupe IPP, $p < 0.001$), de la SG (SG médiane 11.3 mois vs. 9.2 mois dans le groupe IPP, $p=0.04$) et du taux de contrôle de la maladie (83% vs. 72%, $p=0.02$).

En 2018, Rhinehart et al ont mené une étude rétrospective monocentrique afin d'étudier l'impact de la prise d'anti-acides (IPP ou H2RA) chez 70 patients recevant de la capécitabine en monothérapie pour un cancer colorectal localisé ou métastatique : 25% des patients étaient co-médiqués par anti-acides (88% sous IPP) et la radiothérapie concomitante était un critère de non-inclusion (26). Cette étude retrouvait, lors de la prise d'anti-acides, une diminution significative de la SSP en analyse multivariée (HR 2.24, IC 95% 1.06-4.41, $p=0.035$) et une tendance à la diminution de la SG (HR 1.86, IC 95% 0.81-3.91, $p=0.14$).

Au congrès de l'ASCO® (American Society of Clinical Oncology) en 2020, Kim et al ont présenté les résultats d'une analyse complémentaire de l'essai AXEPT. Cet essai prospectif randomisé de phase III étudiait la non-infériorité du XELIRI modifié (capécitabine et irinotécan, cf annexe 2) par rapport au FOLFIRI (5FU et irinotécan, cf annexe 2) en deuxième ligne des cancers colorectaux métastatiques (27). Dans cette étude, 10% des patients dont le statut médicamenteux était connu prenaient des IPP. La co-médication par IPP était associée à une diminution non significative de la survie globale (HR 1.83, IC 95% 0.96-3.48, $p=0.0644$) et de la survie sans progression (HR 1.73, IC 95% 0.94-3.21, $p=0.0798$) chez les patients sous XELIRI modifié. Cet effet n'était pas retrouvé chez les patients sous FOLFIRI. Le test d'interaction de la prise d'IPP était significatif pour la survie globale ($p=0.0116$) et la survie sans progression ($p=0.0415$).

2. DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHERAPIE A VISEE ADJUVANTE

Deux études rétrospectives canadiennes se sont intéressées à l'impact de la prise d'IPP chez les patients recevant de la capécitabine en situation adjuvante d'un cancer colorectal (28,29).

La première, menée en 2015 par Sun et al, s'intéressait aux patients traités par capécitabine en monothérapie pour un cancer colorectal en situation adjuvante (stades I à III, cf annexe 3). Un quart des patients étaient traités pour un cancer rectal et ceux traités de manière concomitante par radiothérapie étaient exclus de l'étude. Cet essai montrait une diminution significative de la survie sans récurrence (SSR) à 5 ans en cas de co-médication par IPP (74% vs. 83%, $p=0.03$ dans le groupe IPP versus non-IPP) mais sans diminution de la SG (81% vs. 78%, $p=0.7$) (28).

La seconde, menée en 2018 par Wong et al, a étudié l'impact sur la survie sans récurrence à 3 ans de la prise concomitante d'IPP lors d'une chimiothérapie adjuvante par CAPOX ou FOLFOX pour les cancers colorectaux en situation adjuvante (stades II et III) (29). La prise concomitante d'IPP était associée à une diminution statistiquement significative du taux de SSR à 3 ans chez les patients recevant du CAPOX (69.5% vs. 82.6%, $p=0.029$) mais pas chez les patients traités par FOLFOX (82.9% vs. 61.7%, $p=0.066$). La prise d'IPP ne faisait pas varier la SG. Dans cette étude, 21% des patients étaient suivis pour un cancer rectal et ceux traités de manière concomitante par radiothérapie étaient exclus de l'étude.

3. DANS LE CADRE D'UNE RADIO-CHIMIOTHERAPIE A VISEE NEOADJUVANTE

Au contraire, dans l'essai rétrospectif chinois de Zhang et al en 2017, un effet bénéfique de la prise d'oméprazole lors d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante pour cancer rectal a été mis en évidence (30). Le traitement néoadjuvant associait la

Marie BRIDOUX

radiothérapie tri-dimensionnelle (46 Gy en 23 fractions) à une chimiothérapie par CAPOX. Chez les patients recevant de l'oméprazole, il existait une augmentation du taux de réponse locale (définie par un TRG selon Dworak égal à 3 ou 4 ; 50.8% vs. 30.6% chez les non-utilisateurs, $p=0.02$) et, chez les patients recevant une dose cumulée d'oméprazole supérieure à 200 mg, il existait une diminution des récurrences (10.3% vs. 31.3%, $p=0.025$) et une augmentation de la survie sans maladie ($p=0.032$) (30).

F. OBJECTIF DE L'ETUDE

Les données de la littérature sur une interaction entre les IPP et la capécitabine sont assez limitées et discordantes, notamment dans les cancers rectaux traités par radio-chimiothérapie néoadjuvante. De plus, nous ne disposons pas à ce jour de données concernant l'impact de la prise d'IPP sur l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie, notamment au niveau rectal.

Afin de mieux connaître l'impact de la prise d'IPP sur la radio-chimiothérapie rectale, nous avons mené une étude descriptive rétrospective dont l'objectif est d'étudier l'impact de la co-médication par IPP sur la survie sans récurrence des patients atteints de cancer rectal traités par radio-chimiothérapie néo-adjuvante avec capécitabine.

Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article qui suit.

Marie BRIDOUX

III. ARTICLE

Effects of proton pump inhibitors on chemoradiotherapy in rectal cancer: a retrospective study

Marie Bridoux¹, Marie-Cécile Le Deley², Nicolas Bertrand³, Xavier Mirabel⁴, Anthony
Turpin⁵

1. University of Lille, Lille, France
2. Methodology and Biostatistic Unit, Centre Oscar Lambret, Lille, France
3. Medical Oncology Department, Lille University Hospital, Lille, France
4. Department of Radiation Oncology, Oscar Lambret Centre, Lille, France
5. University of Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020 - UMR-S 1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Lille, France; Medical Oncology Department, CHU Lille, University of Lille, Lille, France

A. INTRODUCTION

Colorectal cancer is the third most frequent cancer and the second cause of death by cancer worldwide. Rectal cancer represents one third of them. Until recently, preoperative chemoradiotherapy (CRT) followed by radical surgery was a preferred treatment for patients with locally advanced rectal cancer (LARC) (4). In France, CRT consists in radiotherapy (RT) 50 grays associated with capecitabine, an orally prodrug of 5-fluorouracile (5-FU), according to CAP50 scheme (4).

Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most used treatments around the world, about 20% of cancer patients take PPIs (12,24,31). They inhibit H⁺/K⁺ adenosine triphosphatase pumps in parietal gastric cells to reduce gastric acid secretion. This reduction of gastric pH can affect drug absorption (15).

Recently, concerns raised about drug interaction between PPIs and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as sunitinib by reducing gastric pH (22). Some authors question the existence of a similar interaction between capecitabine and PPIs. Sun et al (28) found reduced 5-year recurrence-free survival (RFS) rates between early-stage colorectal cancer patients treated by capecitabine monotherapy and intake of PPIs (HR 1.89, 95%CI 1.07-3.35, p=0.03). Same results were found by Wong et al (29) among early-stage colorectal cancer patients who received concurrent CAPOX and PPIs (HR 2.03, 95%CI 1.06-3.38, p=0.03), but not among patients who received FOLFOX and PPIs (HR 0.51, 95%CI 0.25-1.06, p=0.071). Nevertheless, opposite results were found by Zhang et al (30) in LARC treated by CRT. Concomitant use of PPI omeprazole was associated with improved tumor regression grade (p=0.02) and reduced recurrence rate (HR 0.25, 95%CI 0.07-0.90, p=0.025).

Marie BRIDOUX

Our aim is to investigate interaction between PPIs and CRT in rectal cancer in a large retrospective monocentric study.

B. MATERIALS AND METHODS

1. STUDY DESIGN

Patients with LARC who received CRT followed by surgery from a comprehensive cancer center in Lille, France, from January 1, 2004 to December 31, 2017 were eligible.

Patients and treatment characteristics, outcomes and data regarding PPI intake were collected in patients' electronical medical records.

2. PATIENT ELIGIBILITY

Patients met inclusion criteria if they were 18 years of age or older, had a diagnosis of locally advanced rectal adenocarcinoma and received CRT with capecitabine followed by surgery. Radiotherapy must have been started from January 1, 2004 to December 31, 2017.

Patients were excluded from this study if they had metastatic disease, received first line of chemotherapy by oxaliplatin, if they were under tutorship or curatorship or if they refused to use their medical data for research purposes.

3. ETHICAL CONSIDERATIONS

As this study does not involve research on the human person (French Jardé law and research law "MR-004"), we did not need informed consent of participants neither French Data Protection Authority (CNIL) agreement. We made sure that all of the patients included were not opposed. All patients were anonymized.

4. ANALYSIS

Eligible patients were divided into PPI, non-PPI and unknown treatment groups. Inclusion into the PPI group required patients to be on PPIs, as defined by notification in consultation report at any point in time at the beginning or during CRT treatment. We hypothesized that, unless otherwise stated, patients taking PPIs before starting the treatment continued during treatment. Inclusion into non-PPI group required absence of PPI in the list of treatments of various consultation reports. All patients for whom no treatment was mentioned fell into the unknown category.

5. STUDY OUTCOMES

The primary end point of this study was RFS of patients treated with CRT concurrently with PPIs versus patients not taking PPIs.

Secondary end points in this study included description of study population, overall survival (OS), local RFS, metastatic RFS, toxicity (defined as toxicity grade 3 or 4 according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) and histological features (tumor response grade (TRG), complete pathological response (ypT0N0)) with or without any concurrent PPI receipt.

6. STATISTICAL CONSIDERATIONS

We hypothesized H0 (PPIs would result in a 10% decrease in 3-year RFS) and estimated frequency of PPI use to be 20%, 3-year RFS rate to be 65% in non-PPI group and 55% in PPI-group. For an estimated HR of 1.39, alpha level 0.05 with a power of 80%, the number of subjects required was calculated to be 1100. We planned an interim analysis. This interim analysis was conducted in July 2020 after inclusion of all patients in our comprehensive cancer center and the occurrence of 84 events.

Descriptive statistics were used to describe baseline characteristics of the study cohort. Medians and interquartile ranges were reported for continuous variables (they were not normally distributed data) and frequencies or percentages for categorical variables. To compare PPI group with non-PPI group, Chi-square tests or Fisher's exact test were performed for categorical data and non-parametric Wilcoxon test for continuous variables.

RFS and OS were calculated from the date of diagnosis until disease recurrence/death, or date of death/date of last follow-up. Patients were censored 5 years after the diagnosis if no recurrence was experienced.

Kaplan-Meier estimates and their corresponding 95% confidence interval (CI) were reported for survival outcomes. The Cox proportional hazards regression model was used to conduct an unadjusted analysis of survival data.

Stata v15.0 software was used for statistical analysis, and a significance level of $p < 0.05$ was used for statistical testing.

C. RESULTS

1. POPULATION CHARACTERISTICS

A total of 1008 patients were initially identified, of whom 215 patients met criteria for inclusion into the study. Flow chart is reported in Appendix (Figure 1).

Of these 215 patients, 25 (11.6%) took a PPI and 132 (61.3%) did not during CRT. Drug status was unknown for 60 patients. In patients with known drug status, the frequency of PPI use was 16.1%. The most commonly used PPI was esomeprazole (Appendix Table 1) and the median dose was 20 mg daily.

Details of patient demographics are reported in Table 2. The two groups were balanced for gender distribution, age, stage and location of primary. Of the 215 patients, 135 (62.8%) were male and 80 (37.2%) were female. The median age at diagnosis was 61 years. Rectal tumors were middle for 94 (43.7%) and lower rectum for 107 (49.8%) patients. They were mostly locally advanced: T3 for 165 (77%) patients, T4 for 17 (8%), N1 or N2 for 181 (84%) patients.

Treatment characteristics are summarized in Table 3. The characteristics of RCT were well balanced. RCT combined a median radiotherapy (RT) dose of 50 Gy and median capecitabine dose of 1600mg/m².

The median time between surgery and end of RT was 56 days (8 weeks). 194 (95.6%) of surgical resections were complete (R0 resection). 58 patients (27.9%) had a post-operative complication, it was mainly an occlusive syndrome (n=21) or infectious complications (n=15). The rate of post-operative complications appeared to be higher in the PPI group (41.7% vs. 28.1%, p=0.27) but was not significant.

2. LOCAL AND METASTATIC RECURRENCE

In PPI group, 7 (28%) patients relapsed: 1 (4%) locally and 6 (21%) metastatic. In non-PPI group, 36 (27%) relapsed: 14 (10.8%) locally and 22 (23%) metastatic. The recurrence rate was similar between PPI group and non-PPI group but was different from those with unknown PPI status (28% and 27% vs. 40%). There appeared to be fewer local recurrences in PPI group (4% vs. 10.8%).

3. RECURRENCE-FREE SURVIVAL

Patients who took a PPI while on RCT did not have a statistically significant decrease in 5-year RFS compared to patients who did not take a PPI, 61.5 vs 66.9% (HR 1.26, 95%CI 0.61-2.60, p=0.54) (Figure 1).

The median RFS was 99.4 (72.1 - NR) months (Appendix Figure 2) and 3-year RFS rate was 71.1% (95%CI 64.2-76.8), with 61.5% (95%CI 38.9-77.8) in PPI group and 71.6% (95%CI 62.5-78.8) in non-PPI group.

4. OVERALL SURVIVAL

The 3-year OS rate was 91.9% (95%CI 87.2-95, Appendix Figure 3): 87.4% (95%CI 65.9-95.8) in PPI group and 90.6% (95%CI 83.7-94.7) in non-PPI group (Figure 2). Co-medication with PPI was not associated with decrease in 5-year OS, 81.2% vs 79% (HR 0.95, 95%CI 0.33-2.76, p=0.93).

5. SAFETY

Of the 215 patients included in the study, 36 experienced serious toxicity (the most common one was diarrhea). Addition of oxaliplatin increased the risk of serious toxicity (33% vs. 14%). Treatment was discontinued in 27 patients (12.7%), mostly chemotherapy (n=16) and mainly due to diarrhea (41% of reasons for discontinuation). The rate of serious toxicities was similar in both groups (24% in PPI group vs. 17.8% in non-PPI group, p=0.42). There were more gastrointestinal toxicities in the PPI group but this difference was not significant. The rate of chemotherapy discontinuation during treatment seemed higher in patients on PPIs (20% vs. 7.8%). On the contrary, there did not appear to be any impact of PPI use on the safety of radiotherapy. In the PPI group, there was no interruption of radiotherapy and/or RCT and no serious radiotherapy-related toxicities.

6. PATHOLOGICAL FEATURES

The main classification system used was the Dworak system. ypTNM status was available for 204 patients (95%). The rate of complete pathological response (ypT0N0)

Marie BRIDOUX

was 18% (Appendix Table 2). It seems lower among PPI group (8.7% vs. 19%, $p=0.36$) but not significant.

D. DISCUSSION

We aimed to investigate the interaction between PPIs and CRT in locally advanced rectal cancer in a large cohort in France. In this study, we did not find any difference in survival between patients co-medicated with PPIs and those not co-medicated. As a result of this interim analysis, we decided to stop this study because of difficulties in patient recruitment and low PPI-use frequency.

Our results are discordant with published literature on this topic, which mainly found decreased recurrence-free survival when PPIs were associated with capecitabine. This discrepancy may be explained by several study bias. Also, PPI intake may not impact absorption and activity of capecitabine.

This study has several limitations. The main one is the low frequency of PPI intake (about 16% in patients with known drug status and 11% of all patients), lower than that usually found in the literature (20-25%). The second one is its retrospective design; PPI drug status was determined from patients' electronical medical records and data about PPI status were lacking for 28% of cases. As we could not verify PPI delivery and PPI intake, there might be inaccuracies about PPI drug status. One more limitation is the small sample size. As a consequence of these limitations, we can presume an under-reporting of PPI use and a lack a power. Moreover, the pathological response was difficult to assess. Less than a quarter of the pathology reports evaluated the histological response using the TRG (Appendix Table 3).

Marie BRIDOUX

PPIs have other adverse effects on cancer patients. Preclinical data have shown that PPIs can modulate the microbiome and lead to intestinal dysbiosis (32). Recently, several studies have shown a possible interaction between PPIs and immunotherapy.

In 2020, Chalabi et al (33) found reduced OS and progression free survival (PFS) between advanced or metastatic non-small cell lung cancer treated by atezolizumab who received concomitant PPIs compared to non-PPI recipients (HR 1.45, 95%CI 1.20-1.75, $p=0.0001$ and HR 1.30, 95%CI 1.10-1.53, $p=0.001$ respectively). Similar results were found by Hopkins et al (34) in advanced or metastatic urothelial cancer treated by atezolizumab (HR 1.38, 95%CI 1.18-1.62, $p <0.001$ for PFS and HR 1.52, 95%CI 1.27-1.83, $p <0.001$ for OS).

E. CONCLUSION

This retrospective study did not show PPI intake association with RFS variation in CRT-treated rectal cancer patients. Despite these non-conclusive results and some limitations, oncologists should keep in mind the physiopathological consequences of PPI use. PPIs have several adverse events and they may interact with cancer, microbiome and antineoplastic agent's efficacy. Further studies are necessary, i.e., ancillary studies of prospective clinical trials or studies using the Health Data Hub to explore more accurately impact of PPIs in rectal cancer.

Table 2: Baseline characteristics of patients taking PPIs (n=25) vs no PPI (n=130) and unknown PPI status (n=60).

CHARACTERISTICS	TOTAL (N=215)	PPI INTAKE			P- VALUE
		YES	NO	UNKNOWN	
GENDER					0.69
MALE	135 (63)	17 (68)	80 (62)	38 (63)	
FEMALE	80 (37)	8 (32)	50 (39)	22 (37)	
AGE (YEARS)	61 (54-59)	61 (56-71)	62 (54.5-69.5)	61 (53.5-65.5)	0.52
RECTAL CANCER LOCATION					0.67
HIGH	14 (7)	2 (8)	7 (5)	5 (8)	
MIDDLE	94 (44)	13 (52)	61 (47)	20 (33)	
LOWER	107 (50)	10 (40)	62 (48)	35 (58)	
STAGE OF CANCER					0.11
I	7 (3)	0 (0)	4 (3)	3 (5)	
II	26 (12)	7 (28)	16 (12)	3 (5)	
III	181 (85)	18 (72)	110 (85)	53 (90)	

Table 3: Treatment characteristics and complications according to PPI intake.

TREATMENT	TOTAL	PPI INTAKE			P- VALUE
		YES	NO	UNKNOWN	
RADIOTHERAPY					
DOSE (GRAYS)	50	50	50	50	
FRACTIONS	25	25	25	25	
DURATION (DAYS)	36	36	36	36	
CHEMOTHERAPY					
CAPECITABINE (DOSE IN MG/M ²)	1600	1600	1600	1600	
OXALIPLATINE ASSOCIATED					1
YES	40 (19)	3 (13)	18 (14)	19 (34)	
NO	170 (81)	21 (88)	112 (86)	37 (66)	
SAFETY OF CHEMORADIOTHERAPY					
SERIOUS TOXICITY					0.42
YES	36 (17)	6 (24)	23 (18)	7 (12)	
NO	176 (83)	19 (76)	106 (82)	51 (88)	

TOXICITIES					0.71
DIARRHEA	19	12	3	4	
RADIODERMITIS	5	0	5	0	
RECTAL SYNDROME	3	0	2	1	
HEMATOLOGIC	3	1	2	0	
OTHER*	5	2	2	1	
NEED TREATMENT INTERRUPTION					0.56
YES (RT)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (2)	
YES (CT)	16 (8)	5 (20)	10 (8)	1 (2)	
YES (CRT)	9 (4)	0 (0)	6 (5)	3 (5)	
NO	185 (87)	20 (80)	112 (87)	53 (91)	
SURGERY					
TIME AFTER RT (DAYS)	56 (48-68)	55 (47-64)	57 (50-69)	55 (46-67)	
SURGICAL PROCEDURE					
COLORECTAL EXERISIS	104 (49)	8 (33)	64 (50)	32 (54)	
PROCTECTOMY	55 (26)	9 (38)	36 (28)	10 (17)	
ABDOMINAL AMPUTATION	48 (23)	5 (21)	28 (22)	15 (25)	
LOCAL EXCISION	4 (2)	2 (8)	0 (0)	2 (3)	
TOTAL PELVECTOMY	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
POST-OPERATIVE COMPLICATIONS					0.27
YES	58 (28)	10 (42)	36 (28)	12 (21)	
NO	150 (72)	14 (58)	92 (72)	44 (79)	
COMPLICATIONS					0.85
PARIETAL	4	1	2	1	
INFECTION	15	2	9	4	
FISTULA	6	2	4	0	
BOWEL OBSTRUCTION	21	3	13	5	
OTHER°	12	2	8	2	
ADJUVANT CHEMOTHERAPY					0.82
YES	87 (41)	11 (46)	53 (41)	23 (39)	
NO	124 (59)	13 (54)	75 (59)	36 (61)	
CHEMOTHERAPY					0.62
5FU	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
FOLFOX	51 (59)	7 (64)	31 (59)	13 (57)	
FOLFOX-BEVACIZUMAB	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
XELODA	21 (24)	4 (36)	12 (23)	5 (22)	
XELOX	13 (15)	0 (0)	8 (15)	5 (22)	

CT: chemotherapy, CRT: chemoradiotherapy, RT: radiotherapy, *Acute urinary retention, allergy, hand foot syndrome, ° colic necrosis, acute urinary retention, delayed healing.

Figure 1: 5-year recurrence free survival of patients according to PPI intake.

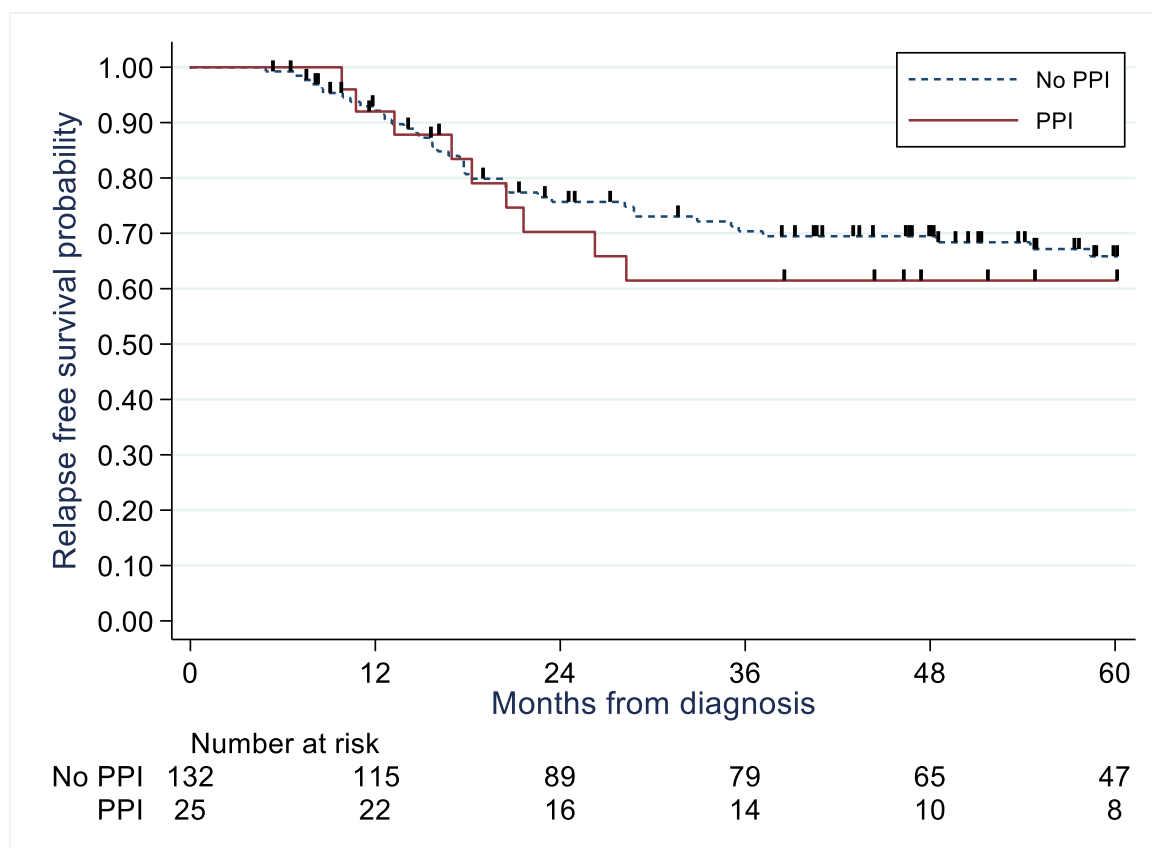
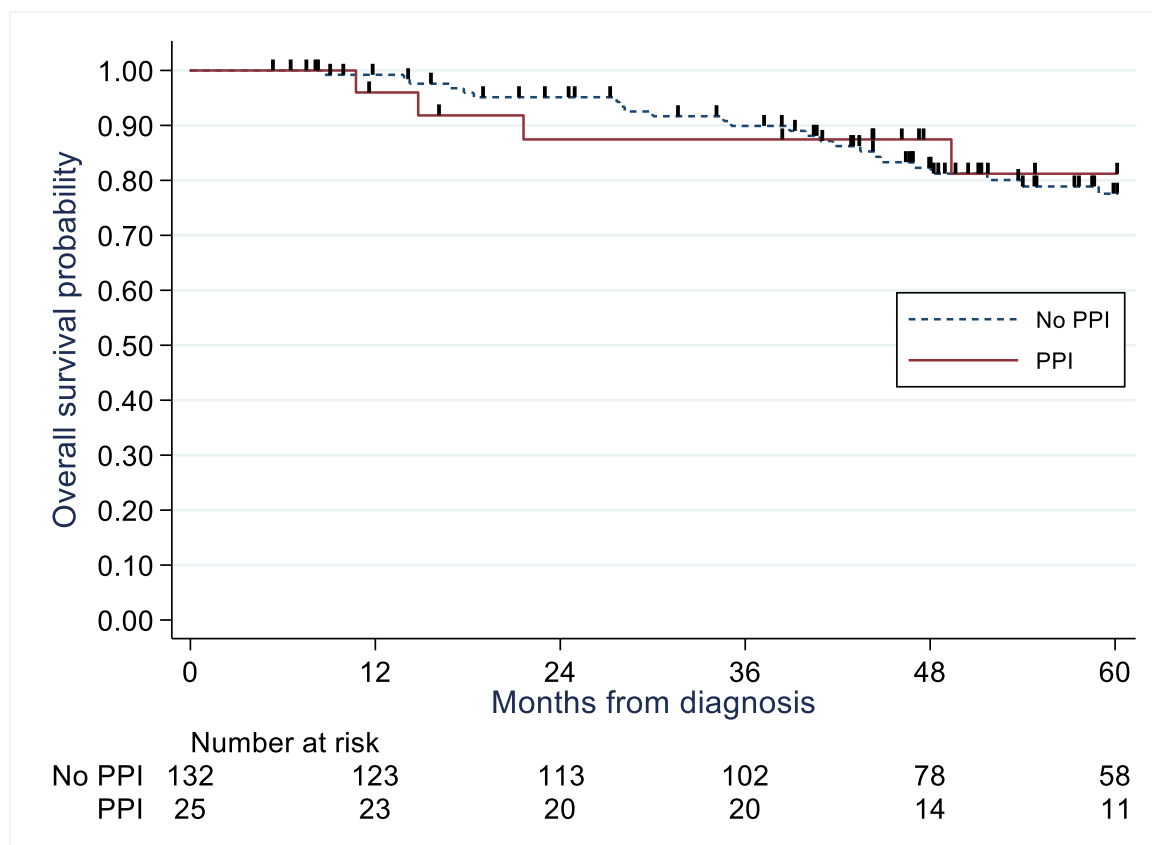


Figure 2: 5-year overall survival of patients according to PPI intake.



F. APPENDIX

Figure 1: Flow-chart

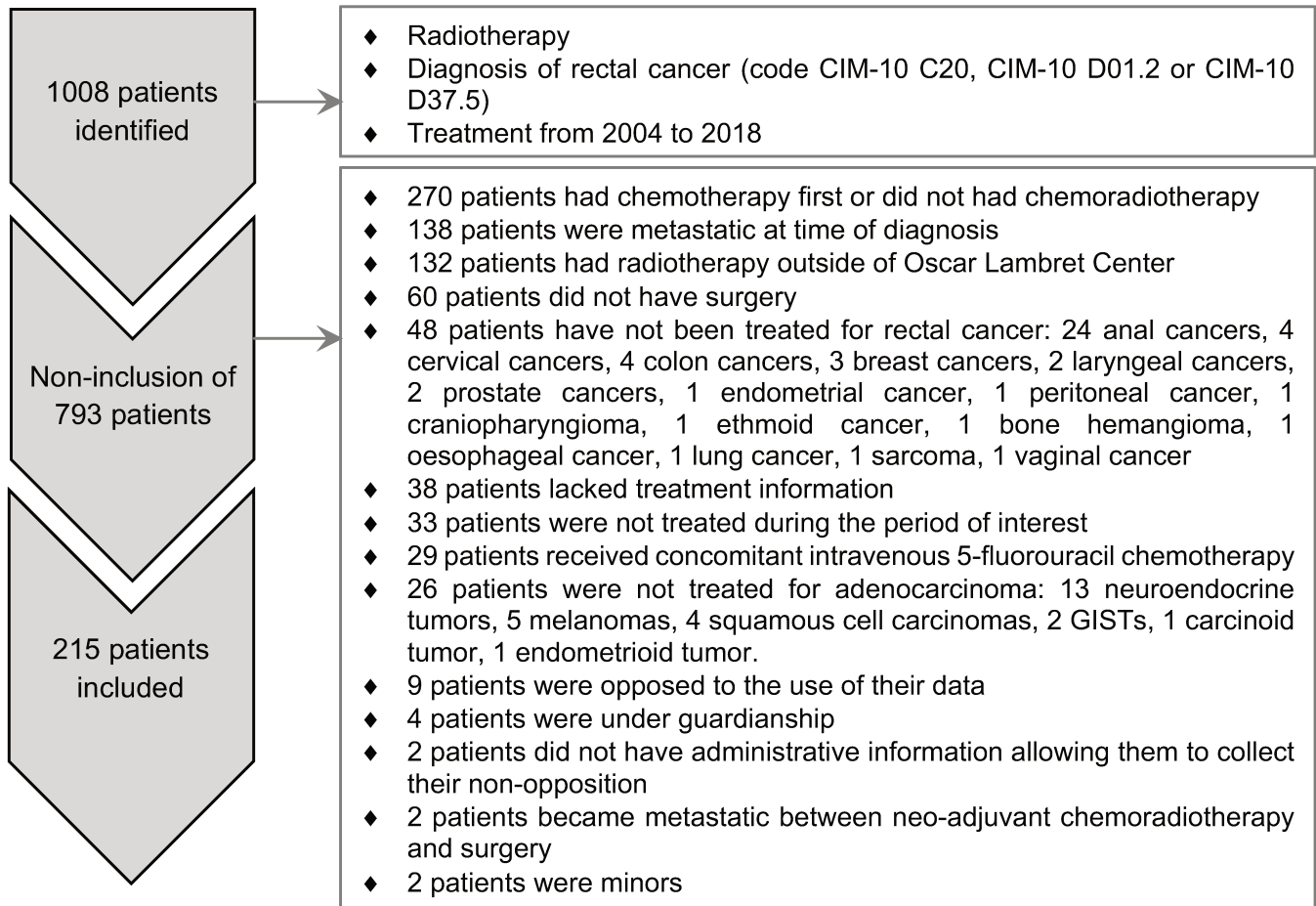


Figure 2: Recurrence free survival of the whole patient population (n=215).

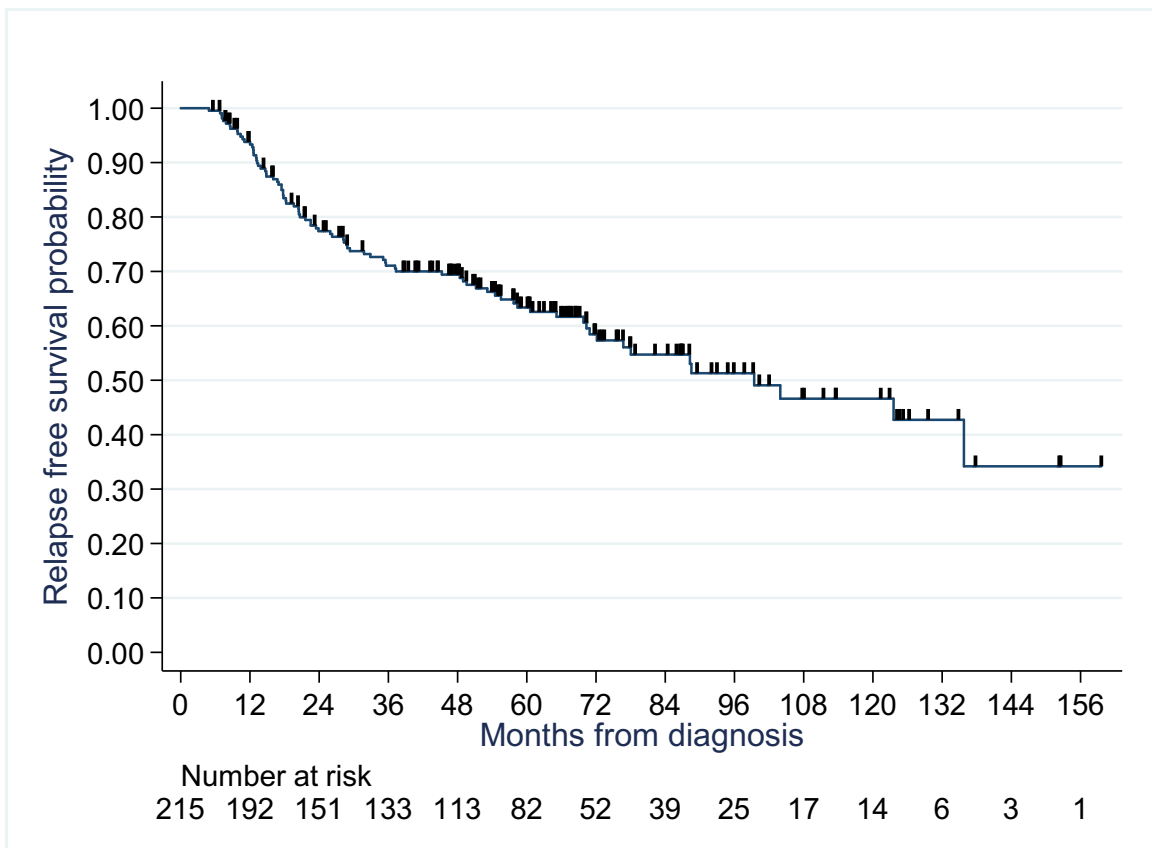


Figure 3: Overall survival of the whole patient population (n=215).

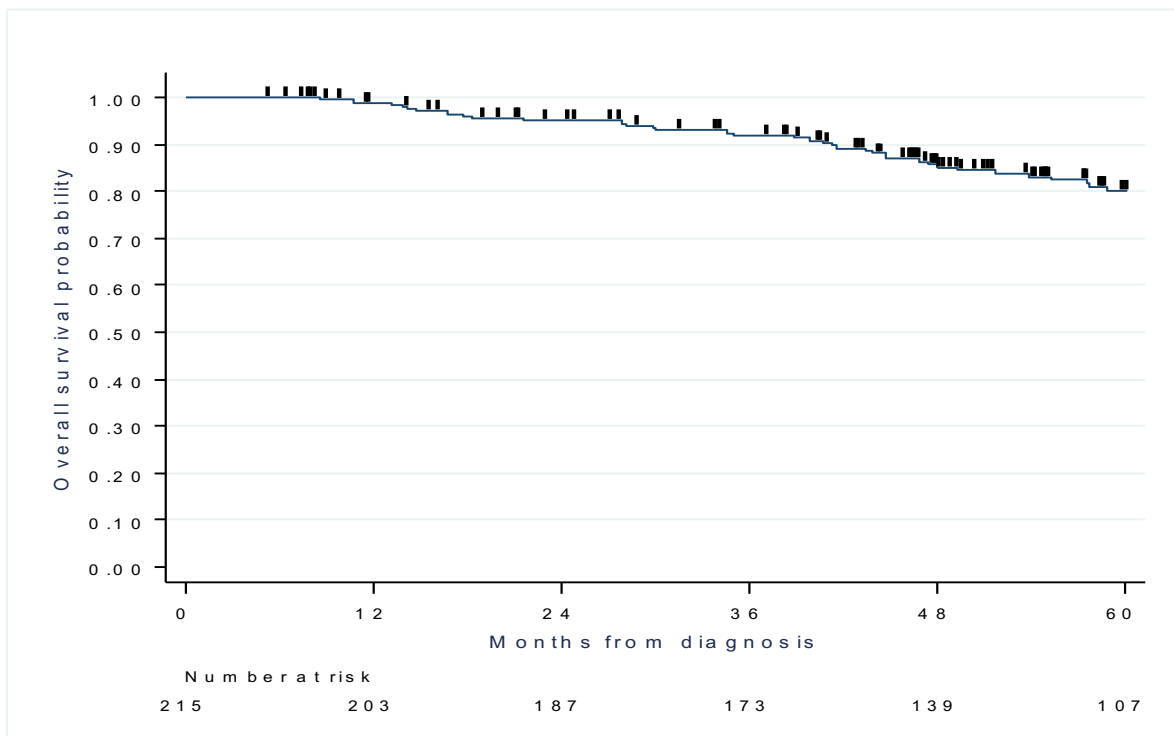


Table 1: Type of PPI used

PPI	N = 25	FREQUENCY (%)
ESOMEPRAZOLE	14	56
OMEPRAZOLE	6	24
PANTOPRAZOLE	3	12
LANSOPRAZOLE	1	4
RABEPRAZOLE	1	4

Table 2: Pathological features of patients taking PPIs vs no PPI.

	TOTAL	PPI USE			P-VALUE
		YES	NO	UNKNOWN	
COMPLETE RESPONSE (YPT0N0)					0.36
YES	37 (18)	2 (9)	24 (19)	11 (20)	
NO	167 (82)	21 (91)	102 (81)	44 (80)	
COMPLETE RESECTION (R0)					0.59
YES	194 (96)	23 (100)	119 (95)	52 (95)	
NO	9 (4)	0 (0)	6 (5)	3 (6)	

Table 3: Classification and repartition of tumor response grade (n=51).

TRG	DWORAK (N=45)	MANDARD (N=3)	RÖDEL (N=26)
TRG 0	1		
TRG 1	8		3
TRG 2	8		3
TRG 3	6	2	12
TRG 4	22	1	8

IV. DISCUSSION

A. POINTS ESSENTIELS DES RESULTATS

Dans cette étude, l'analyse intermédiaire n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre la survie des patients ayant une co-médication par IPP et ceux ne l'ayant pas. Suite à cette analyse, nous avons décidé d'arrêter l'étude en raison de plusieurs points qui seront détaillés ultérieurement.

Les caractéristiques de notre population d'étude étaient similaires aux caractéristiques des patients pris en charge par radio-chimiothérapie pour un cancer rectal ; il s'agissait majoritairement de cancers localement avancés du bas ou du moyen rectum traités selon le protocole CAP 50 (4).

L'incidence des toxicités graves était située entre 10 et 20% et l'incidence de survenue des toxicités de grade 3 ou 4 était plus élevée lors de l'ajout d'oxaliplatine, comme dans la littérature (6,35).

Le taux de réponse histologique complète était de 18,1% dans l'ensemble de la population. Ce taux est légèrement supérieur à celui retrouvé dans les essais cliniques (11% à 14% dans FFCD9203, ACCORD12 et PRODIGE23) (4,36,37).

Les taux de survie sans récurrence et de survie globale sont proches de ceux retrouvés dans les principales études de phase III (SSR : à 3 ans 67,9% dans ACCORD12 et 68,5% dans PRODIGE23, à 5 ans 56,1% dans EORTC22921 et 59,4% dans FFCD9203 ; SG à 3 ans 87,6% dans ACCORD12 et 87,7% dans PRODIGE23) (6,35–37).

Les patients recevant des IPP semblent présenter plus de toxicités graves durant la radio-chimiothérapie et plus de complications post-opératoires. En revanche, il ne semble pas y avoir d'impact de la prise d'IPP sur la tolérance de la radiothérapie rectale.

Classiquement, l'ajout de la capécitabine à la radiothérapie pré-opératoire améliore le taux de réponse histologique et diminue le taux de récurrences locales. Dans cette étude, les patients prenant des IPP tendent à avoir moins de réponses histologiques complètes mais, tendent également à avoir moins de récurrences locales.

B. LIMITES DE L'ETUDE

1. CLASSIFICATION DE LA PRISE D'IPP

Les IPP font partie des médicaments en vente libre en pharmacie. Depuis 2009, ils peuvent être achetés sans ordonnance. Néanmoins, les IPP sont remboursés s'ils sont obtenus sur la base d'une prescription médicale.

Certains patients ont pu prendre des IPP sans que cela soit notifié, d'autres ont pu déclarer avoir des IPP sans réellement les prendre et d'autres ont pu avoir des modifications non notifiées de leur traitement durant la radio-chimiothérapie (prescription d'IPP par le médecin généraliste, arrêt de prise). Cette mauvaise documentation de la prise médicamenteuse dans les dossiers médicaux peut entraîner un biais de classement entre la prescription et la prise réelle d'IPP.

La co-médication par IPP a été classée en trois catégories dans cette étude. 28% des patients n'avaient aucune description de leur traitement médicamenteux et entraient dans la catégorie « statut médicamenteux inconnu ». Ces données manquantes entraînent une perte de puissance de cette étude.

Dans cette étude, la prévalence de la prise d'IPP est de 16% chez l'ensemble des patients dont le statut médicamenteux est connu (11% sur l'ensemble des patients analysés). Dans la littérature, la prévalence de la prise d'IPP est estimée entre 20 et 25% (24,28,29,38). La prévalence de l'exposition aux IPP étant plus faible que celle habituellement retrouvée dans la littérature, nous pouvons supposer une sous-déclaration de la prise d'IPP dans cette étude. Ceci entraîne une perte de puissance de la comparaison entre les deux groupes.

2. BIAIS

Les autres limites de notre étude reposent sur son caractère rétrospectif et la faible taille de l'échantillon (215 patients). Le caractère rétrospectif a pu être responsable des données manquantes notamment dans la prescription d'IPP et le suivi des patients (biais d'attrition). Les analyses statistiques furent limitées car réalisées sur de faibles effectifs. De plus, le caractère monocentrique de l'étude a pu engendrer un biais de sélection de la population.

Aussi, les hypothèses émises lors du calcul du nombre de sujets nécessaires ne furent pas vérifiées. La prise d'IPP est moins fréquente que celle estimée (16% vs. 20%) et la survie des patients est meilleure que prévue (SSR à 3 ans 61,5% et 71,6% vs. 55% et 65% estimés). Le potentiel d'inclusion et de recueil fut moins important qu'initialement prévu (215 patients inclus entre 2004 et 2018 sur 1008 patients éligibles).

3. ARRET DE L'ETUDE

Initialement, ce projet nécessitait 1100 patients afin de montrer un effet des IPP. L'analyse intermédiaire réalisée après inclusion de 215 patients au Centre Oscar Lambret n'a pas mis en évidence d'association significative entre la prise d'IPP et le

risque de récurrence. Pour autant, la frontière d'arrêt pour futilité n'est pas non plus atteinte. Il semblait souhaitable de poursuivre ce travail pour confirmer ou infirmer cette possible association.

Après discussion avec l'équipe de biostatistiques, nous avons décidé d'arrêter cette étude suite à l'analyse intermédiaire. En effet, la faisabilité de l'étude telle que prévue initialement nous semble remise en question. Les biais liés au recueil et au caractère rétrospectif des données étaient susceptibles de se répéter dans les autres centres de recueil, ne permettant probablement pas de montrer une différence à terme.

C. PHARMACOCINETIQUE DE L'INTERACTION ENTRE IPP ET CAPECITABINE

1. ABSORPTION

La capécitabine est rapidement absorbée et métabolisée. Ses principaux métabolites sont le 5'-DFCR, le 5'-DFUR et le 5-FU. Après ingestion, le pic de concentration plasmatique de la capécitabine est obtenu en environ 90 minutes, et celui du 5FU en deux heures (11).

L'absorption de la capécitabine est optimale dans un milieu gastrique acide (constante de dissolution $pK_a = 1.92$). Les IPP faisant augmenter le pH gastrique, la dissolution de la capécitabine et son absorption par les cellules intestinales diminueraient. Ceci entraînerait une diminution des concentrations plasmatiques de la capécitabine et de ses métabolites (17,39).

Le versant pharmacocinétique de l'interaction entre le rabéprazole et la capécitabine a été étudié par Sekido et al. *In vitro*, sur des lignées cellulaires de cancer colorectal traitées par les métabolites de la capécitabine, l'ajout de rabéprazole n'entraînait pas de variation de l'inhibition de la prolifération cellulaire. *In vivo*, la prise de rabéprazole chez 14 patients atteints d'un cancer colorectal traités par CAPOX ne faisait pas varier

Marie BRIDOUX

les principaux paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe (AUC), clairance, concentration plasmatique maximale (C_{max}), demi-vie d'élimination) de la capécitabine et de ses métabolites (40).

Les IPP ont une absorption rapide (la concentration plasmatique maximale est obtenue environ une à deux heures après la prise d'omeprazole). Le début de l'effet anti-sécrétoire se produit dans l'heure, il est maximum en deux à quatre heures et cet effet dure environ douze heures avant de s'estomper. L'action inhibitrice sur la sécrétion acide augmente légèrement en cas d'administration quotidienne répétée, atteignant un état d'équilibre inhibiteur au bout de deux à quatre jours de prise. Cet effet est dose-dépendant, puissant et durable (15,17).

Nous pouvons supposer que, si l'ingestion de capécitabine se fait dans les heures suivant la prise d'IPP, la réduction du pH gastrique est plus importante et l'effet délétère sur l'absorption de la capécitabine serait plus important. Nous pouvons également nous questionner sur la réelle variation d'efficacité de la capécitabine lors de la prise concomitante d'IPP.

2. METABOLISATION

Les IPP ont une métabolisation hépatique via les co-enzymes CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P-450 (15). Le CYP2C19 étant sujet à un polymorphisme génétique, son activité de métabolisation est sujette à une variabilité inter-individuelle (15).

Les IPP ont une forte affinité avec le CYP2C19 et sont des inhibiteurs compétitifs de ce cytochrome. Par conséquent, ils peuvent entraîner des interactions médicamenteuses métaboliques avec les autres substrats de ce cytochrome en diminuant leur métabolisation. En revanche, ayant une affinité plus faible pour le

Marie BRIDOUX

CYP3A4, les IPP n'inhibent pas le métabolisme des substrats du CYP3A4 (15,41). La capécitabine n'interagit pas et n'est pas métabolisée par les CYP2C19 et CYP3A4.

Cependant, il existe un risque d'interaction médicamenteuse au niveau du CYP2C9. Les IPP (principalement le lansoprazole et le pantoprazole) sont des inhibiteurs du CYP2C9 (41,42). La capécitabine serait également un inhibiteur du CYP2C9 (43). Il y aurait une interaction de type inhibiteur-inhibiteur au niveau du CYP2C9, et les substrats de ce cytochrome (notamment les anti vitamine K) pourraient voir leurs concentrations sanguines majorées.

D. LES AUTRES IMPACTS DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

1. LA SURVENUE DE CANCERS

L'hypochlorhydrie gastrique secondaire à la prise d'IPP entraîne une élévation réactionnelle des concentrations sanguines de gastrine. La gastrine jouant un rôle de facteur de prolifération cellulaire, la consommation d'IPP pourrait entraîner un sur-risque de cancers digestifs (12,17).

Plusieurs études observationnelles signalent que la consommation d'IPP pourrait être un facteur de risque d'adénocarcinomes œsophagiens, de tumeurs neuro-endocrines gastriques, d'adénocarcinomes gastriques, de tumeurs carcinoïdes, de carcinomes hépatocellulaires, de cholangiocarcinomes et de cancers pancréatiques et colorectaux (12,17,44–48).

2. LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS

La prise d'IPP peut également avoir un impact sur le pronostic des patients atteints de cancer, mais les données sont limitées.

Un effet délétère de la co-médication par IPP est retrouvé dans l'étude rétrospective danoise de Tvingsholm et al basée sur des registres nationaux (identification de 348 000 personnes atteintes de cancer et 36 000 consommateurs d'IPP) (31). Dix pour cent des sujets prenaient des IPP et la plupart de ces prises étaient basées sur des prescriptions médicales. Dans cette étude, les sujets prenant des IPP avaient plus de comorbidités, un statut socio-économique plus faible et un stade tumoral plus avancé que ceux n'en prenant pas. La mortalité liée au cancer était plus élevée chez les patients prenant des IPP, tous stades et toutes localisations confondus (HR 1.29, IC 95% 1.27-1.32). Cette hausse du risque de décès spécifique était particulièrement présente dans les sous-groupes de cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate, du colon et du rectum, du poumon et de l'estomac. Une étude rétrospective menée par Graham et al en 2016 retrouvait également une diminution de la survie globale chez les patients ayant un cancer colorectal tous stades confondus co-médiés par IPP (HR 1.34, IC 95% 1.01-1.79) (49).

L'étude de Tvingsholm ne retrouvait pas de hausse du risque de décès spécifique dans les sous-groupes de cancers de l'œsophage, de l'utérus ou du pancréas (31). La co-médication par IPP n'est pas non plus associée à un sur-risque de décès chez les sujets ayant un cancer pancréatique dans l'étude de cohorte rétrospective de Kearns et al (48).

Au contraire, une étude rétrospective américaine menée en 2019 par Wu et al retrouve un effet bénéfique de la consommation d'IPP chez les sujets atteints de cancer. Cette étude, basée sur des données électroniques de santé, a remarqué une amélioration de la survie globale lors de la prise d'omeprazole (HR 0.9, IC 95% 0.84-0.96) (50). De même, l'analyse rétrospective d'une cohorte de 596 patients ayant un cancer des voies aéro-digestives supérieures tous stades confondus retrouvait également une

amélioration significative de la survie globale lors d'une co-médication par IPP (HR 0.55, IC 95% 0.4-0.74, $p < 0.0001$) (51).

3. LA TOLERANCE DES TRAITEMENTS

La co-médication par IPP peut majorer les effets secondaires induits par certains traitements anti-tumoraux. En effet, l'hypomagnésémie induite par certains traitements tels que le cisplatine, les anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et les ITK peut être aggravée en cas de prise concomitante d'IPP. De plus, la réduction de l'acidité gastrique diminue l'absorption du fer ferreux et peut entraîner une carence martiale voir l'aggravation d'une anémie (17).

Les IPP auraient également un effet protecteur rénal en inhibant les transporteurs transmembranaires des tubules rénaux proximaux impliqués dans l'élimination urinaire de nombreux médicaments (52). Par exemple, l'inhibition de l'OCT2 (Organic Cation Transporter 2, transporteur responsable de l'accumulation rénale du cisplatine) par les IPP diminuerait l'accumulation rénale et la néphrotoxicité induite par le cisplatine. Cet effet protecteur a été retrouvé dans une étude rétrospective menée chez 133 patients traités par cisplatine et 5FU pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures (53). L'incidence de la néphrotoxicité (définie par une élévation de la créatininémie) était significativement plus faible chez les patients co-médiqués par IPP (12% vs. 30%, $p=0.031$). Un essai de phase III étudiant l'effet protecteur du pantoprazole sur la néphrotoxicité induite par le cisplatine dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures est actuellement en cours (NCT04217512).

4. INTERACTION AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS ANTI-TUMORAUX

LES ANTI CDK

Les IPP interagiraient également avec d'autres traitements à visée anti-tumorale tels que les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines. En effet, le palbociclib (anti CDK4/6 utilisé dans le traitement des cancers du sein) est une base faible ayant également une solubilité dépendante du pH. Pris à jeun, la co-administration d'IPP diminuerait l'AUC et la Cmax du palbociclib. Cependant, le fait de prendre le palbociclib durant un repas diminuerait l'impact des IPP sur sa biodisponibilité (54).

LES HORMONOTHERAPIES

Il n'y aurait pas d'interaction entre les IPP et les hormonothérapies (17).

LES CHIMIOTHERAPIES

Les IPP interagiraient également avec d'autres chimiothérapies, comme l'irinotécan, un inhibiteur de la topoisomérase I.

Un des mécanismes de résistance à l'Irinotécan serait la dégradation rapide de la topoisomérase I. La dégradation de la topoisomérase I se fait dans le protéasome suite à l'ubiquitination secondaire à une phosphorylation par DNA-PKc. La phosphatase nucléaire CTDSP1 régulerait de façon négative l'activation de DNA-PKc. Par conséquent, une expression élevée de CTDSP1 empêcherait l'activation de DNA-PKc et limiterait la dégradation de la topoisomérase I (55).

En 2020, Matsuoka et al ont étudié l'interaction du rabéprazole avec l'irinotécan (55). *In vitro*, sur des lignées cellulaires de cancer colorectal, le rabéprazole inhibe l'activité de CTDSP1 en empêchant la fixation de son ligand. Par conséquent, DNA-PKc est active et la dégradation de la topoisomérase I majorée. *In vivo*, une analyse

Marie BRIDOUX

rétrospective menée chez 56 patients atteints d'un cancer colique retrouve que ceux co-médiés par rabéprazole (10,7% des patients) auraient une moins bonne réponse clinique à l'irinotécan. Cependant, dans un essai étudiant la co-médication par omeprazole dans le cadre d'une chimiothérapie par irinotécan présenté au congrès de l'ASCO® en 2009, la co-médication par omeprazole ne faisait pas varier les principaux paramètres pharmacocinétiques (AUC et Cmax) de l'irinotécan et de ses principaux métabolites (56).

LA RADIOTHERAPIE

A ce jour, il n'est pas décrit dans la littérature d'interaction entre la radiothérapie rectale et la co-médication par IPP. La co-médication par IPP peut être utilisée à visée symptomatique lors de la radiothérapie des voies aéro-digestives supérieures ou du tube digestif proximal.

5. LA DYSBIOSE

Le microbiote digestif joue un rôle central dans le contrôle de la réponse immunitaire antitumorale des organes digestifs. La dysbiose, définie comme un déséquilibre quantitatif et qualitatif du microbiote, favorise un certain nombre de maladies telles que les maladies inflammatoires et les cancers (57,58).

Le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans la réponse du système immunitaire de l'hôte aux thérapies anti-cancéreuses. Les études menées in vivo sur des souris traitées par combinaison d'antibiotiques et sur des souris axéniques (germ-free mice) soulignent l'importance de présenter un microbiote digestif fonctionnel pour avoir une réponse immunitaire antitumorale efficace, à la fois aux chimiothérapies cytotoxiques et aux immunothérapies (59,60).

Marie BRIDOUX

Certains traitements tels que les antibiotiques modifient le microbiote digestif et entraînent une dysbiose. La prise d'antibiotiques réduirait le bénéfice clinique de l'immunothérapie chez les patients atteints de cancer (59,61–63).

La réduction de l'acidité gastrique secondaire à la prise d'IPP entraîne une diminution de l'effet bactéricide gastrique et, par conséquent, une modification du microbiote intestinal. Les bactéries naturellement présentes au niveau de la sphère ORL et habituellement détruites au niveau gastrique émergent au niveau du tractus digestif (*Streptococcaceae*, *Enterococcaceae*) (32). La concentration des bactéries présentes dans l'intestin grêle augmente (*Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*) (12,32,62).

Les premières études évaluant l'impact de la prise concomitante d'IPP chez des patients traités par immunothérapie avaient des résultats non significatifs (62–64). Récemment, deux études réalisées ad hoc ont retrouvé une altération significative de la survie (33,34).

En 2020, Chalabi et al ont regroupé deux essais cliniques randomisés multicentriques (études POPLAR de phase II et OAK de phase III) qui comparaient un traitement par atezolizumab (anti-PDL1) au docétaxel chez 1512 patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (33). Chez les patients traités par atezolizumab, la co-médication par IPP entraînait une diminution de la survie globale (HR 1.45, IC 95% 1.20-1.75, $p=0.0001$) et de la survie sans progression (HR 1.30, IC 95% 1.10-1.53, $p=0.001$) en analyse multivariée. Cet effet n'était pas retrouvé chez les patients traités par docétaxel.

De même, Hopkins et al ont regroupé les données de deux essais cliniques menés chez 1360 patients traités pour un cancer urothélial avancé ou métastatique (34). Chez

les patients traités par atezolizumab, la co-médication par IPP entraînait une diminution de la survie globale (HR 1.52, IC 95% 1.27-1.83, $p < 0.001$) et de la survie sans progression (HR 1.38, IC 95% 1.18-1.62, $p < 0.001$) lors des analyses multivariées. Ces effets n'étaient pas retrouvés chez les patients traités par chimiothérapie.

6. LE MICRO-ENVIRONNEMENT TUMORAL

Une des caractéristiques des cellules tumorales est la dérégulation de leur métabolisme énergétique. Elles activent les voies de la glycolyse aérobie pour effectuer leurs biosynthèses, ce qui génère un excès de protons et de lactates dans l'espace intra-cellulaire. Les V-ATPases sont des pompes à protons vacuolaires qui permettent de maintenir un secteur intra-cellulaire neutre en augmentant l'acidité du milieu extra-cellulaire. Ces pompes sont surexprimées dans les cellules tumorales et contribuent à la hausse de l'acidité du micro-environnement tumoral, qui serait impliquée dans la tumorigénèse, la prolifération tumorale, la progression tumorale, l'invasion tumorale et dans la résistance aux traitements (65–67).

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les IPP inhiberaient également les V-ATPases (52,67). En diminuant l'acidité du micro-environnement tumoral, l'inhibition des V-ATPases pourrait ralentir la prolifération cellulaire et induire l'apoptose des cellules tumorales. Par conséquent, les IPP pourraient avoir une activité anti-tumorale propre et pourraient augmenter l'efficacité des traitements anti-tumoraux via l'inhibition des V-ATPases (31,52,67).

E. PERSPECTIVES

En dépit du résultat non-contributif et de l'arrêt précoce de cette étude, nous avons décidé d'aborder l'impact des IPP chez les patients recevant une radio-chimiothérapie

rectale sous d'autres angles en participant à deux études supplémentaires. Il s'agit des études EVADER-IPP et PRODIGE23-IPP.

1. EVADER-IPP

L'étude EVADER (EValuation of Antibiotics association with Digestive canceR Recurrence) est une étude de cohorte rétrospective visant à évaluer l'association entre la dysbiose et l'incidence des récurrences dans les cancers digestifs réséqués (Annexe 4). Il s'agit d'une étude épidémiologique française sur les bases du système national des données de santé menée par le Dr Benoît Rousseau et Christine Le Bihan. Son objectif principal est d'évaluer l'association entre la consommation d'antibiotiques péri-opératoire (6 mois avant à 1 an après la chirurgie) et la survie sans récurrence à 3 ans de cancers digestifs non métastatiques réséqués.

Cette étude a inclus des patients majeurs ayant, sur la période du 01/01/2012 au 31/12/2014, une tumeur digestive incidente non métastatique et réséquée. Les patients suivants étaient exclus de l'étude : patients ayant un autre cancer (antécédent ou concomitant à la période de l'étude), ayant le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), traités par immunosuppresseurs, greffés d'organe, ou résidant en établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Un des objectifs secondaires de cette étude est d'évaluer l'association entre la consommation d'IPP et les risques de récurrence et de survie globale dans les cancers digestifs (et plus particulièrement le sous-groupe des cancers rectaux pris en charge par radio-chimiothérapie néoadjuvante avec capécitabine).

L'analyse est en cours et les résultats sont en attente.

2. PRODIGE23-IPP

L'essai PRODIGE 23 (NCT01804790) est un essai français promu par UNICANCER et coordonné par le Pr Thierry Conroy qui a fait l'objet d'une présentation orale au congrès de l'ASCO® en 2020 (36). C'est un essai randomisé multicentrique de phase III qui évalue l'intérêt d'une stratégie multimodale, le « total neoadjuvant treatment » (TNT). Le TNT comprend une chimiothérapie d'induction par mFOLFIRINOX 6 cures, une radio-chimiothérapie par CAP50, un temps chirurgical par TME suivi d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX ou capécitabine et il est comparé à la stratégie thérapeutique classique à base de CAP50 dans les cancers rectaux localement avancés.

Cet essai a inclus 461 patients sur 35 centres français, dont 231 ont été randomisés dans le bras TNT et 230 dans le bras CRT. Après un suivi médian de 46.5 mois, les résultats sont positifs sur l'objectif principal de survie sans récurrence à 3 ans (75.7% dans le bras TNT versus 68.5% dans le bras CRT, HR=0.69, p=0.034). Le bénéfice associé au bras TNT était retrouvé en analyse multivariée (HR = 0.68, IC95% 0.48-0.97, p=0.03).

La chimiothérapie d'induction par mFOLFIRINOX augmentait également significativement la probabilité de réponse pathologique complète (taux de ypT0N0 de 27.5% dans le bras TNT versus 11.7% dans le bras CRT, p<0.001), la survie sans métastases (78.8% dans le bras TNT versus 71.7% dans le bras CRT, p<0.02) et la survie globale à 3 ans (90.8% versus 87.7%, p=0.077). Les toxicités de grade 3/4 apparaissaient gérables dans le bras TNT et les données de qualité de vie étaient similaires dans les 2 bras de traitement.

Nous avons contacté le Pr Conroy (coordonnateur de l'étude) et le promoteur UNICANCER afin de leur proposer l'étude PRODIGE23-IPP. Il s'agit d'une étude

Marie BRIDOUX

ancillaire s'intéressant aux co-médications par IPP afin d'évaluer leur impact dans l'essai PRODIGE 23 (Annexe 5). L'objectif principal est d'évaluer l'association entre la consommation d'IPP et la survie sans récurrence de patients traités pour un cancer rectal localement avancé, réséqué et recevant un traitement multimodal avec radio-chimiothérapie à base de Capécitabine, sur l'ensemble des patients de l'essai PRODIGE23 ayant reçu une radio-chimiothérapie.

L'analyse est en cours et les résultats sont en attente.

V. CONCLUSION

Ce travail n'a pas permis de mettre en évidence d'impact significatif de la co-médication par IPP sur l'efficacité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante avec capécitabine pour les cancers rectaux localement avancés. Pour autant, l'innocuité des IPP ne peut être affirmée.

Les conséquences physiopathologiques de la co-médication par IPP semblent multiples et complexes. Les signaux, émanant principalement d'études rétrospectives de faible niveau de preuve, nous laissent penser que les IPP pourraient avoir un impact négatif chez les patients atteints de cancer.

Au vu des nombreux domaines d'interactions, la prescription d'IPP n'est pas anodine, autant en population générale que chez les patients atteints de cancer. Son indication et la balance bénéfique/risque devraient être évaluées pour chaque prescription.

VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2013;24(suppl_6):vi64-72.
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv22-40.
3. Cancer du rectum : quelques chiffres - Cancer du rectum [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Quelques-chiffres>
4. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 1 avr 2017;49(4):359-67.
5. Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser E-D, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, et al. Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 30 août 2018;19(9):2577.
6. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelić L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10.1056/NEJMoa060829>. 2009 [cité 15 mars 2020]. Disponible sur: https://www.nejm.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMoa060829?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
7. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelić L, Daban A, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *J Clin Oncol*. 20 août 2005;23(24):5620-7.
8. Thies S, Langer R. Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol* [Internet]. 2013 [cité 1 nov 2020];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00262/full>
9. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther*. 1 janv 2005;27(1):23-44.
10. Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines
11. [Xeloda 150 mg comprimés pellicules_RCP_270418.pdf](#).
12. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. avr 2018;24(2):182-96.
13. Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, Roll P, Micallef J. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. *Thérapie*. oct 2018;73(5):385-8.
14. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté J-M. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819853790.
15. VIDAL - Les inhibiteurs de la pompe à protons.
16. Haute Autorité de Santé - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. 2009 [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-

protons-chez-l-adulte

17. Raoul J-L, Edeline J, Gilibert M, Senellart H, Frenel J-S. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et cancers : une association à risques ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2020;107(4):458-64.
18. Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.
19. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion*. 2018;97(2):195-204.
20. van Leeuwen RWF, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman FGA. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 1 juill 2014;15(8):e315-26.
21. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, Lindquist D, Edenfield JW, Martin JC, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. juin 2013;71(6):1635-43.
22. Ha VH, Ngo M, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer? *J Oncol Pharm Pract*. juin 2015;21(3):194-200.
23. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, Basappa N, Butts CA, Chu Q, et al. Gastric Acid Suppression Is Associated With Decreased Erlotinib Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 1 janv 2015;16(1):33-9.
24. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Shih Y-CT, et al. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: Prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer*. 01 2019;125(7):1155-62.
25. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang Y-J, Hoff PM, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol*. juin 2017;3(6):767-73.
26. Rhinehart HE, Phillips MA, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 14 déc 2018;1078155218818237.
27. Meeting Library | Differential association of proton pump inhibitors with efficacy of capecitabine and 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis from AXEPT phase III trial. [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://meetinglibrary.asco.org/record/187825/abstract>
28. Sun J, Chambers CR, Sawyer MB. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer*. sept 2016;15:257-63.
29. Wong GG, Ha V, Chu MP, Dersch-Mills D, Ghosh S, Chambers CR, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):72-9.
30. Zhang J-L, Liu M, Yang Q, Lin S-Y, Shan H-B, Wang H-Y, et al. Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 14 avr 2017;23(14):2575-84.
31. Tvingsholm SA, Dehlendorff C, Østerlind K, Friis S, Jäättelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *Int J Cancer*. 15 avr 2018;
32. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion*. 2018;97(2):195-204.
33. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton

- pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020;31(4):525-31.
34. Hopkins AM, Kichenadasse G, Karapetis CS, Rowland A, Sorich MJ. Concomitant Proton Pump Inhibitor Use and Survival in Urothelial Carcinoma Treated with Atezolizumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2020;26(20):5487-93.
 35. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 1 oct 2006;24(28):4620-5.
 36. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 20 mai 2020;38(15_suppl):4007-4007.
 37. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2012;30(36):4558-65.
 38. Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 14 déc 2018;1078155218818237.
 39. Cheng V, Lemos M de, Hunter N, Badry N, Lemos J de. Concomitant use of capecitabine and proton pump inhibitors - Is it safe? *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* oct 2019;25(7):1705-11.
 40. Sekido M, Fujita K-I, Kubota Y, Ishida H, Takahashi T, Ohkuma R, et al. Rabeprazole intake does not affect systemic exposure to capecitabine and its metabolites, 5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-deoxy-5-fluorouridine, and 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2019;83(6):1127-35.
 41. Li X-Q, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* août 2004;32(8):821-7.
 42. Ko JW, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* juill 1997;25(7):853-62.
 43. Janney LM, Waterbury NV. Capecitabine-warfarin interaction. *Ann Pharmacother.* sept 2005;39(9):1546-51.
 44. Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2018;53:172-7.
 45. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 30 oct 2017;7(10):e017739.
 46. Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: A Korean nationwide cohort study. *PloS One.* 2018;13(9):e0203918.
 47. Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: A Korean nationwide prospective cohort study... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/?term=10.1371%2Fjournal.pone.0189114>
 48. Kearns MD, Boursi B, Yang Y-X. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol.* 2017;46:80-4.
 49. Graham C, Orr C, Bricks CS, Hopman WM, Hammad N, Ramjeesingh R. A retrospective analysis of the

- role of proton pump inhibitors in colorectal cancer disease survival. *Curr Oncol Tor Ont.* déc 2016;23(6):e583-8.
50. Wu Y, Warner JL, Wang L, Jiang M, Xu J, Chen Q, et al. Discovery of Noncancer Drug Effects on Survival in Electronic Health Records of Patients With Cancer: A New Paradigm for Drug Repurposing. *JCO Clin Cancer Inform.* mai 2019;3:1-9.
 51. Papagerakis S, Bellile E, Peterson LA, Pliakas M, Balaskas K, Selman S, et al. Proton pump inhibitors and histamine 2 blockers are associated with improved overall survival in patients with head and neck squamous carcinoma. *Cancer Prev Res Phila Pa.* déc 2014;7(12):1258-69.
 52. Ikemura K, Hiramatsu S, Okuda M. Drug Repositioning of Proton Pump Inhibitors for Enhanced Efficacy and Safety of Cancer Chemotherapy. *Front Pharmacol [Internet].* 12 déc 2017 [cité 3 août 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732944/>
 53. Ikemura K, Oshima K, Enokiya T, Okamoto A, Oda H, Mizuno T, et al. Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol.* mai 2017;79(5):943-9.
 54. Sun W, Klamerus KJ, Yuhas LM, Pawlak S, Plotka A, O’Gorman M, et al. Impact of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Palbociclib, a Weak Base With pH-Dependent Solubility, With Different Food Intake Conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(6):614-26.
 55. Matsuoka H, Ando K, Swayze EJ, Unan EC, Mathew J, Hu Q, et al. CTDSP1 inhibitor rabeprazole regulates DNA-PKcs dependent topoisomerase I degradation and irinotecan drug resistance in colorectal cancer. *PLoS One.* 2020;15(8):e0228002.
 56. van der Bol JM, Loos WJ, de Jong FA, van Meerten E, Konings IRHM, Lam MH, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics and toxicities of irinotecan in cancer patients: a prospective cross-over drug-drug interaction study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* avr 2011;47(6):831-8.
 57. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 15 déc 2016;375(24):2369-79.
 58. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* mai 2013;13(5):321-35.
 59. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 9 avr 2018;33(4):570-80.
 60. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 22 nov 2013;342(6161):971-6.
 61. 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.* 27 nov 2015;350(6264):1079-84.
 62. Rossi G, Pezzuto A, Sini C, Tuzi A, Citarella F, McCusker MG, et al. Concomitant medications during immune checkpoint blockade in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 oct 2019;142:26-34.
 63. 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.
 64. Mukherjee S, Ibrahim S, Khalid B, Roman D, Zhao D, Aljumaily R. Do proton pump inhibitors modulate the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy? A retrospective study. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 1 janv 2018;1078155218771152.
 65. Whitton B, Okamoto H, Packham G, Crabb SJ. Vacuolar ATPase as a potential therapeutic target and mediator of treatment resistance in cancer. *Cancer Med.* 21 juin 2018;7(8):3800-11.

Marie BRIDOUX

66. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
67. Tozzi M, Sørensen CE, Magni L, Christensen NM, Bouazzi R, Buch CM, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Pancreatic Adenocarcinoma Progression by Selectively Targeting H⁺, K⁺-ATPases in Pancreatic Cancer and Stellate Cells. *Cancers*. 10 mars 2020;12(3).

VII. ANNEXES

A. ANNEXE 1 : STATUT TNM (8EME EDITION 2017)

T – Tumeur primitive

- TX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 Pas de signe de tumeur primitive
- Tis Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
- T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse
- T2 Tumeur envahissant la musculature
- T3 Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés
- T4 Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral
 - T4a Tumeur perforant le péritoine viscéral
 - T4b Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures

N – Ganglion

- NX Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
- N0 Pas de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
 - N1a Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
 - N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
 - N1c Nodule(s) tumoral, satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus nonpéritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale
- N2 Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
 - N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
 - N2b Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

M- Métastase

- MX Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte métastatique à distance
- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastase(s) à distance
 - M1a Métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)
 - M1b Métastases dans plus d'un organe
 - M1c Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

B. ANNEXE 2 : PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE UTILISES EN FRANCE
(TNCD 2019)

- capécitabine (Xeloda®, J1=J21) : 1250mg/m² x2/jour de J1 à J14
- LV5FU2 (J1=J14) : acide folinique 400mg/m², bolus 5FU 400mg/m², 5FU 2400mg/m² sur 46h
- CAPOX (J1=J21) :
 - J1 : oxaliplatine 130mg/m²,
 - J1 à J14 : capécitabine 1000mg/m² x2/jour
- FOLFOX (J1=J14) : oxaliplatine 85mg/m², acide folinique 400mg/m², bolus 5FU 400mg/m², 5FU 2400mg/m² sur 46h
- FOLFIRI (J1=J14) : irinotécan 180mg/m², acide folinique 400mg/m², bolus 5FU 400mg/m², 5FU 2400mg/m² sur 46h
- XELIRI (J1=J21) :
 - J1 : irinotécan 240mg/m²,
 - J2 à J15 : capécitabine 1000mg/m² x2/jour
- mFOLFIRINOX (J1=J14) : oxaliplatine 85 mg/m², acide folinique 400 mg/m², irinotécan 150 mg/m², 5FU 2 400 mg/m² sur 46 h

C. ANNEXE 3 : STADES DES CANCERS COLORECTAUX (TNCD 2019)

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	tous T	tous N	M1a
Stade IVB	tous T	tous N	M1b
Stade IVC	tous T	tous N	M1c

D. ANNEXE 4 : SYNOPSIS DU PROJET EVADER-IPP

Titre	Evaluation pronostique de l'association entre la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons péri-opératoire et l'incidence des récurrences dans les cancers digestifs réséqués : Etude de cohorte rétrospective sur la base de la cohorte Cancer de l'INCa
Acronyme	EVADER-IPP – EVAluation of proton pump inhibitors association with Digestive canCEr Recurrence
Gestionnaire	INCa
Porteur de projet	Dr Benoît ROUSSEAU, Dr Marc HILMI Dr Anthony TURPIN, Mme Marie BRIDOUX
Responsables méthodologiques et statistiques	Dr Philippe-Jean BOUSQUET, Mme Emilie COURTOIS, Mme Christine LE BIHAN, Mme Inès KHATI
Objectif/finalité	<p>Objectif principal : Évaluer l'association entre la consommation d'antibiotiques péri-opératoire (6 mois avant la chirurgie à 1 an après la chirurgie) et la survie sans récurrence à 3 ans de cancers digestifs non métastatiques réséqués</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Évaluer l'association entre la consommation d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) pendant la période de radio-chimiothérapie et les taux de récurrence à 3 ans dans le sous-groupe de patients atteints de cancers colorectaux - Évaluer l'association entre la consommation d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) pendant la période de radio-chimiothérapie et les taux de récurrence à 3 ans dans le sous-groupe de patients atteints de cancers rectaux pris en charge par radiochimiothérapie néoadjuvante avec 45 à 50 Gy + capécitabine - Evaluer l'association entre la consommation d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) pendant la période de radio-chimiothérapie et les taux de récurrence à 5 ans dans les sous-groupes de patients atteints de cancers colorectaux et celui groupes de patients atteints de cancers rectaux pris en charge par radiochimiothérapie néoadjuvante avec 45 à 50 Gy + capécitabine - Evaluer l'association entre la consommation d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) pendant la période de radio-chimiothérapie et la survie globale dans les sous-groupes de patients atteints de cancers colorectaux et celui groupes de patients atteints de cancers rectaux pris en charge par radiochimiothérapie néoadjuvante avec 45 à 50 Gy + capécitabine
Durée de l'étude	Durée de l'étude estimée : 6 mois
Base de données	INCa

Rationnel

Les cancers digestifs sont responsables d'une importante morbi-mortalité en France et sont un grave problème de santé publique [Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 – Rapport INCa décembre 2017]. Malgré une prise en charge optimale au stade localisé, de nombreux patients présentent des récurrences dans les 3 ans qui suivent une intervention chirurgicale carcinologique. Le risque de récurrence dépend du type de cancer digestif, de l'extension initiale du cancer (taille tumorale, atteinte ganglionnaire), de la qualité de la chirurgie. Dans de nombreux cas, le traitement chirurgical s'accompagne d'un traitement adjuvant comme la chimiothérapie et/ou la radiothérapie visant à diminuer le risque de récurrence.

Les cancers digestifs se développent dans la lumière du tube digestif et/ou dans les organes directement en lien avec la vascularisation portale comme le foie. Exposé de façon chronique à des antigènes alimentaires et au microbiote, la réponse immunitaire des organes digestifs est finement régulée pour empêcher des réactions inflammatoires inappropriés. Dans ce contexte, il a été montré ces dernières années que le microbiote digestif joue un rôle central dans la régulation de la réponse immunitaire des organes digestifs et dans le contrôle des réponses immunitaires antitumorales (1). La dysbiose, définie comme un déséquilibre du microbiote, à la fois moins diversifié quantitativement et qualitativement, pourrait favoriser un certain nombre de maladies, comme le cancer (2,3). Ainsi, de nombreuses études ont souligné l'importance de présenter un microbiote digestif fonctionnel pour avoir une réponse immunitaire antitumorale efficace à la fois aux chimiothérapies cytotoxiques ou aux nouvelles immunothérapies. Certains profils microbiotiques sont associés à des réponses favorables aux traitements antitumoraux alors que d'autres sont associés à une résistance (4–6). Plusieurs études précliniques et épidémiologiques ont montré que les traitements pouvant modifier le microbiote digestif pouvaient influencer sur les réponses thérapeutiques (7,8). Par exemple, la prise d'antibiotiques préalable ou en cours de traitement par immunothérapie est associée à une résistance aux anti PD-1/PD-L1 et à une diminution de la survie globale dans les formes avancées de carcinome rénal à cellules claires ou de cancer bronchique non à petits cellules (9). [...]

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont un des médicaments les plus utilisés en France et à travers le monde. En France, la consommation d'IPP ne cesse de croître et concernait environ 19% de la population en 2016 (10). Cette classe thérapeutique inhibe la pompe à protons au niveau des cellules pariétales gastriques ce qui permet de diminuer la sécrétion acide gastrique.

Il semblerait que la consommation d'IPP entraîne une modification du microbiote intestinal. Les bactéries naturellement présentes au niveau de la sphère ORL et habituellement détruites au niveau gastrique émergent au niveau du tractus digestif (*Streptococcaceae*, *Enterococcaceae*) (11). La concentration des bactéries présentes dans l'intestin grêle augmente (*Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*)

(11–13). De plus, la consommation d'IPP pourrait entraîner un sur-risque de cancers digestifs et une surmortalité pour les patients traités pour un cancer (14).

Les premières études évaluant l'impact de la prise concomitante d'IPP chez des patients traités par immunothérapie avaient des résultats non significatifs (13,15,16). Récemment, deux études réalisées ad hoc ont retrouvé une altération significative de la survie (17,18). Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (pool des essais POPLAR et OAK), Chalabi et al ont montré que la co-médication par IPP entraînait une diminution de la survie globale (HR 1.45, IC 95% 1.20-1.75, p=0.0001) et de la survie sans progression (HR 1.30, IC 95% 1.10-1.53, p=0.001) chez les patients traités par atézolizumab mais pas chez ceux traités par docétaxel (17). De même, chez 1360 patients traités pour un cancer urothélial avancé ou métastatique, Hopkins et al ont montré que la co-médication par IPP entraînait une diminution de la survie globale (HR 1.52, IC 95% 1.27-1.83, p < 0.001) et de la survie sans progression (HR 1.38, IC 95% 1.18-1.62, p < 0.001) chez les patients traités par atezolizumab, et non chez les patients traités par chimiothérapie (18).

L'impact négatif de la prise concomitante d'IPP dans les cancers traités par inhibiteurs de la tyrosine kinase est déjà connu. Chez les patients ayant un cancer rénal à cellules claires sous Sunitinb, Ha et al. ont montré que la prise d'IPP entraînait une diminution de la survie sans progression et de la survie globale (19). Cette variation d'efficacité s'explique par la diminution de la biodisponibilité des inhibiteurs de la tyrosine kinase lors de la diminution de l'acidité gastrique.

La prise d'IPP pourrait également entraîner une variation d'efficacité des chimiothérapies orales telle que la Capécitabine. En effet, une analyse supplémentaire de l'étude randomisée TRIO-013 retrouvait une diminution de la survie sans progression et de la survie globale chez les patients traités par Capécitabine et Oxaliplatine pour un cancer oeso-gastrique métastatique et qui recevaient également des IPP (20). A ce jour, nous ne disposons pas de données concernant un impact de la prise d'IPP sur l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie.

Notre hypothèse principale dans le cadre du projet EVADER est que la consommation d'antibiotique péri-opératoire pourrait avoir un impact péjoratif sur le risque de récurrence à 3 ans post résection chirurgicale des cancers digestifs localisés. La survie sans récurrence à 3 ans est un critère classiquement utilisé pour évaluer le pronostic de ces cancers (21) compte tenu de leur profil pronostique globalement défavorable.

Nous proposons de réaliser une étude épidémiologique de cohorte nationale visant à évaluer l'impact de la consommation d'antibiotiques péri-opératoire sur la survie à 3 ans sans récurrence des cancers digestifs non métastatiques réséqués à partir de la base de données nationale de l'INCa (données exhaustives en vie réelle). Les résultats de cette étude pourraient inciter à évaluer les modifications

	<p>du microbiote et à proposer des stratégies d'épargne en antibiotiques post opératoire</p> <p>La prise en compte du facteur co-traitement par IPP semble importante dans ce contexte.</p> <p>Dans un premier temps, de manière exploratoire, nous proposons d'évaluer l'association entre la consommation d'IPP et les risques de récurrence dans un sous-groupe de patients suivis pour un cancer rectal pris en charge par radiochimiothérapie néoadjuvante avec Capécitabine. Par la suite, la prise en compte du facteur co-traitement par IPP pourra être élargie aux autres sous-groupes de cancers digestifs et corrélée à la consommation d'antibiotiques pendant la période péri-opératoire de cancers digestifs non métastatiques réséqués.</p>
<p>Population étudiée</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient âgé de 18 ans et plus ; 2. Avec cancer digestif incident postérieur au 1er janvier 2012 et antérieur au 31 décembre 2014; 3. Atteint d'une tumeur digestive non métastatique et réséquée parmi les suivantes : <ol style="list-style-type: none"> a. Cancer du côlon (droit et gauche) + jonction b. Cancer du rectum ; c. Cancer du pancréas ; d. Cancer de l'œsophage ; e. Cancer de l'estomac ; f. Cancer de l'intestin grêle ; g. Cancer du foie (hépatocarcinome) ; h. Cancer des voies biliaires (cholangiocarcinome) ; 4. Patient ayant une résection chirurgicale de son primitif ; 5. Sans diagnostic concomitant de plusieurs cancers digestifs ; 6. Sans autre cancer concomitant, ou antécédent d'un autre cancer (pas d'ALD 3 mois avant l'inclusion) ; 7. Sans ALD antérieure/codes de greffe/diagnostic pour le VIH ou transplantation d'organe ; 8. Non traité par immunosuppresseurs > 1 mois pendant la durée de de l'étude (6 mois avant la chirurgie et 3 ans après) 9. Données de consommation et de type d'antibiothérapie disponibles 6 mois avant la chirurgie à un an après la chirurgie. 10. Être affilié au régime général hors sections locales mutualistes (pour avoir l'exhaustivité des dates de décès) 11. Ne pas résider en EHPAD
<p>Critères d'évaluation du projet</p>	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <p>Survie sans récurrence du cancer à 3 ans : définie comme le temps entre la date de résection du cancer digestif et la date de survenue d'une récurrence locale ou métastatique du même cancer digestif. La survie sans récurrence sera censurée par la date de dernière nouvelles si le patient est sans récurrence documentée à cette date.</p>

	<p><u>Critères d'évaluation secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de récurrence à 3 ans : récurrence locale ou métastatique du cancer initial - Taux de récurrence à 5 ans : récurrence locale ou métastatique du cancer initial - Survie globale : la survie globale est définie par l'intervalle de temps entre la date de résection du cancer digestif, et la date de décès, qu'elle qu'en soit la cause. Date de décès : pour les personnes au Régime général hors SLM. <p><u>Analyse de sous-groupes prédéfinies pour le critère principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sous-types de cancer digestifs - [...] - Prise d'inhibiteurs de la pompe à proton
<p>Analyse statistiques</p>	<p>Les analyses statistiques seront réalisées par le département Données et évaluation en santé (Inès Khati, Christine Le Bihan) La gestion des données sera assurée par le département Données et évaluation en santé (Inès Khati, Christine Le Bihan)</p> <p><u>Gestion des variables recueillies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les variables binaires seront considérées comme présentes ou absentes ; - Les variables catégorielles seront considérées en un nombre n de groupe décrivant la variable ; - Les variables quantitatives, discrètes ou continues, seront d'abord considérées en tant que variable quantitative, puis prises en compte ou non en tant que variable binaire ou catégorielles selon la modalité de corrélation avec l'évènement considéré ; - Les évènements survenant dans le temps seront décrits en « temps jusqu'à évènement ». La censure sera définie comme la date de dernière nouvelle, ou la date à partir de laquelle l'évènement considéré ne peut plus être observé. Les survies jusqu'à évènement seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier, permettant le calcul des médianes. <p><u>Estimation de la durée de suivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le suivi des patients sera considéré de la date du début de traitement de première ligne jusqu'à la date de dernière nouvelle ; - La durée du suivi des patients sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier inversée, avec la description du suivi médian, accompagnée de l'intervalle absolue, et des espaces interquartiles de cette variable. <p><u>Analyse descriptive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données démographiques et cliniques initiales seront décrites pour l'ensemble des patients et par cohorte de type de cancer avec l'aide de statistiques descriptives. - Les variables quantitatives seront résumées par le nombre de patients avec des données disponibles (N), la moyenne, la médiane, l'écart-type (ET), le quartile

25% - 75% (Q1- Q3), les valeurs minimums et maximums. Les variables continues pourront être transformées en variables qualitatives catégorielles utilisant la médiane ou à l'aide de seuils classiques issus de la bibliographie ou de la pratique clinique.

- Les variables qualitatives seront résumées avec leur fréquence et pourcentage. Les fréquences seront présentées dans des tableaux avec fréquence totale, les pourcentages et les modalités manquantes.

Analyse de survie

- Les taux de survie (survie sans récurrence, survie globale) seront décrits à l'aide de courbe de Kaplan Meier. Les taux de survie à des temps spécifiques seront estimés à partir de la courbe de Kaplan-Meier.

Ajustement :

- Localisation :
 - [...]
 - Colon : chimiothérapie adjuvante
 - Rectum : radiochimiothérapie néo-adjuvante et/ou chimiothérapie adjuvante
- Co-morbidités : Charlson ou top cartographique de la CNAM
- Inhibiteurs de la pompe à protons et type d'IPP
- Pathologies associées à la dysbiose :
 - Diabète (insulino-traité vs. non insulino-traité)
 - Sclérose en plaque
 - Athérosclérose (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artérite oblitérante des membres inférieurs)

Étude de l'association entre les variables descriptives et la survenue des événements d'intérêt (récurrence)

- L'association entre variables descriptives explicatives et la survenue des événements d'intérêt sera réalisée par le modèle de régression de Cox, en analyse univariée. Toutes les variables présentant une tendance à une association en analyse univariée ($p\text{-value} \leq 0,20$) seront incluses dans les analyses multivariées. Les corrélations entre variables incluses dans les analyses multivariées seront testées pour limiter le risque de colinéarité de variables. En cas de colinéarité, la variable présentant le plus de pertinence clinique sera retenue dans le modèle final.

Construction du modèle prédictif de récurrence final et vérification de l'exactitude du modèle

- Les variables avec un $p < 0.05$ seront sélectionnés dans le modèle multivarié.
- La précision du modèle final sera évaluée selon deux paramètres : la discrimination et la calibration.

	<ul style="list-style-type: none"> - La discrimination et la capacité de prédiction du modèle sera évalué par l'indice de concordance de Harrell (indice C de Harrell) - La calibration sera évaluée par analyse de courbe de calibration.
Résultats attendus	<p>6. Evaluer si les IPP modulent le risque de récurrence et de survie globale dans les cancers rectaux traités par radiochimiothérapie néoadjuvante avec Capécitabine.</p>
Biais et limites	<p>Base medico-administrative :</p> <ul style="list-style-type: none"> - utilisation d'algorithmes pour repérer des événements cliniques (exemple = récurrence) ; - utilisation de proxy (délivrance d'antibiotiques) - restriction de l'étude aux personnes affiliées au régime général pour avoir l'exhaustivité des dates de décès (mais pas de raison de penser que c'est différent selon les autres régimes, extrapolation probable) - informations uniquement sur le nombre de boîtes d'antibiotique délivrées - pas de données sur une antibiothérapie hospitalière et sur les infections sévères nécessitant de longue durée - pas d'ajustement possible sur les facteurs de récurrence
Références	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. <i>Nat Rev Microbiol.</i> avr 2013;11(4):227-38. 2. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. <i>N Engl J Med.</i> 15 déc 2016;375(24):2369-79. 3. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. <i>Nature Reviews Immunology.</i> mai 2013;13(5):321-35. 4. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. <i>Cancer Cell.</i> 9 avr 2018;33(4):570-80. 5. 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. <i>Science.</i> 27 nov 2015;350(6264):1084-9. 6. 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. <i>Science.</i> 27 nov 2015;350(6264):1079-84. 7. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. <i>Science.</i> 22 nov 2013;342(6161):971-6. 8. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. <i>Science.</i> 22 nov 2013;342(6161):967-70. 9. 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. <i>Science.</i> 5 janv 2018;359(6371):91-7. 10. Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, Roll P, Micallef J. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. <i>Thérapie [Internet].</i> mars 2018. 11. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. <i>Digestion.</i> 2018;97(2):195-204. 12. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. <i>J Neurogastroenterol Motil.</i> avr 2018;24(2):182-96. 13. Rossi G, Pezzuto A, Sini C, Tuzi A, Citarella F, McCusker MG, et al. Concomitant medications during immune checkpoint blockade in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology.</i> 1 oct 2019;142:26-34. 14. Tvingsholm SA, Dehlendorff C, Østerlind K, Friis S, Jäätelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. <i>Int J Cancer.</i> 15 avr 2018;

15. Zhao S, Gao G, Li W, Li X, Zhao C, Jiang T, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;130:10-7.
16. Mukherjee S, Ibrahim S, Khalid B, Roman D, Zhao D, Aljumaily R. Do proton pump inhibitors modulate the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy? A retrospective study. *J Oncol Pharm Pract*. 1 janv 2018;1078155218771152.
17. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Ann Oncol*. 2020;31(4):525-31.
18. Hopkins AM, Kichenadasse G, Karapetis CS, Rowland A, Sorich MJ. Concomitant Proton Pump Inhibitor Use and Survival in Urothelial Carcinoma Treated with Atezolizumab. *Clin Cancer Res*. 15 oct 2020;26(20):5487-93.
19. Ha VH, Ngo M, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. juin 2015;21(3):194-200.
20. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang Y-J, Hoff PM, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol*. juin 2017;3(6):767-73.
21. Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, et al. Two or Three Year Disease Free Survival (DFS) as a Primary Endpoint in Stage III Adjuvant Colon Cancer Trials with fluoropyrimidines with or without Oxaliplatin or Irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07, and C89803. *Eur J Cancer*. mai 2011;47(7):990-6.

E. ANNEXE 5 : SYNOPSIS DU PROJET PRODIGE23-IPP

Titre	Évaluation de l'impact des co-médications par inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité des stratégies multimodales dans les cancers du rectum localement avancés : étude ancillaire de l'essai de phase III, PRODIGE 23.
Acronyme	PRODIGE 23 - IPP
Coordonnateur	Dr Anthony Turpin (PHU oncologie médicale, CHU Lille).
Co-coordonnateurs	Marie Bridoux (interne d'oncologie médicale, Lille), Dr Aurélien Carnot (Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille).
Responsable méthodologique et statistique	Dr Marie Cécile Le Deley, Unité de méthodologie et Biostatistiques, DRCI/UMB, Centre Oscar Lambret, Lille
Objectif/finalité	<p>Objectif principal Évaluer l'association entre la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et la survie sans récurrence de patients traités pour un cancer rectal localement avancé résectionné recevant un traitement multimodal avec radio-chimiothérapie à base de capécitabine, globalement sur l'ensemble des patients de l'essai PRODIGE23 ayant reçu une radiochimiothérapie.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer l'association entre la consommation d'IPP et <ul style="list-style-type: none"> • le contrôle local, le risque de métastases (différentes composantes de la survie sans récurrence) • la réponse histologique complète (ypT0N0) • la survie globale (à titre exploratoire) globalement sur l'ensemble des patients de l'essai PRODIGE23 ayant reçu une radiochimiothérapie. - Évaluer l'association entre la consommation d'IPP et ces différents critères de jugement (DFS, contrôle local, survie globale et réponse histologique), <ul style="list-style-type: none"> • en fonction du bras de randomisation (bras contrôle, CRT, versus bras expérimental avec Folfirinox en néoadjuvant, TNT) avec étude de l'interaction entre la prise d'IPP et le bras de traitement • en fonction du type de traitement adjuvant (à base de Capécitabine versus Folfax) avec étude de l'interaction entre la prise d'IPP et le type de traitement adjuvant - Évaluer l'association entre la consommation d'IPP et la sécurité des traitements des cancers rectaux localement avancés résectionnés, globalement et pour dans chaque bras de l'essai PRODIGE23.

Rationnel**Littérature**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont un des médicaments les plus utilisés en France et à travers le monde ; leur consommation est estimée à **20% de la population générale en France** (1,2).

Les principaux effets secondaires des IPP sont gastro-intestinaux. Cependant, la réduction de l'acidité gastrique peut engendrer des effets secondaires plus sévères tels que troubles de l'absorption ionique, insuffisance rénale, infections (pneumopathies, infections à *Clostridium difficile*, péritonites) et perturbations du microbiote intestinal (3). De plus, en faisant varier le pH gastrique et en inhibant le cytochrome P450 2C19, les IPP interagissent avec des nombreux médicaments dont ceux utilisés dans le traitement du cancer (4).

Le microbiote digestif joue un rôle central dans le contrôle de la réponse immunitaire antitumorale des organes digestifs. La dysbiose, définie comme un déséquilibre quantitatif et qualitatif du microbiote, pourrait favoriser un certain nombre de maladies, tels que les cancers (5). Certains traitements comme les antibiotiques modifient le microbiote digestif, entraînent une dysbiose et réduiraient le bénéfice clinique de l'immunothérapie (6,7). De même, la réduction de l'acidité gastrique secondaire à la prise d'IPP entraîne une diminution de l'effet bactéricide gastrique et une modification du microbiote intestinal. Les bactéries naturellement présentes au niveau de la sphère ORL et habituellement détruites au niveau gastrique émergent au niveau du tractus digestif (Streptococcaceae, Enterococcaceae) (3).

L'étude de Chalabi et al. publiée en 2020 est une étude ad hoc poolant deux essais cliniques randomisés (étude POPLAR de phase II et étude OAK de phase III) qui comparaient un traitement par Atezolizumab (anti-PDL1) au Docétaxel chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (8). Dans les groupes traités par Atezolizumab, la co-médication par IPP entraînait une diminution de la survie globale (HR 1.45, 95% CI 1.20-1.75, $p = 0.0001$) et de la survie sans progression (HR 1.30, 95% CI 1.10-1.53, $p = 0.001$). Ainsi, la prise d'IPP perturberait l'activité des immunothérapies.

De plus, la réduction de l'acidité gastrique induite par les IPP entraîne une diminution de l'absorption et la biodisponibilité des inhibiteurs de tyrosine kinase. Ceci diminue l'activité des inhibiteurs de la tyrosine kinase et se traduit par un impact négatif sur la survie des patients (9,10). Récemment, plusieurs études ont suggéré l'existence d'une **interaction similaire entre les IPP et la Capécitabine**. En effet, la Capécitabine aurait également une absorption dépendante du pH gastrique.

Deux études rétrospectives se sont intéressées à l'impact de la prise d'IPP chez les patients recevant de la Capécitabine en situation adjuvante d'un cancer colorectal (11,12). Chez les patients recevant une monothérapie adjuvante par Capécitabine, Sun et al. notent une réduction de la survie sans récurrence à 5 ans en cas de prise d'IPP (74% vs. 83%, $p = 0.03$), sans réduction de la survie globale (81% vs. 78%, $p = 0.7$) (11).

Chez les patients recevant une bi-chimiothérapie adjuvante à base de 5FU et d'Oxaliplatine, Wong et al. trouvent une diminution de la survie sans récurrence à 3 ans chez les patients prenant des IPP dans le bras CAPOX (Capécitabine et Oxaliplatine ; 69.5% vs. 82.6%, $p = 0.029$) mais pas dans le bras FOLFOX (5FU, Leucovorine et Oxaliplatine ; 82.9% vs. 61.7%, $p=0.066$) (12).

Au contraire, un essai rétrospectif mené par Zhang et al. en 2017 retrouvait un effet bénéfique de la prise d'Omeprazole lors d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante d'un cancer rectal avec une augmentation du taux de réponses locales et une augmentation de la survie sans maladie ($p = 0.032$) (13).

Une analyse complémentaire d'un essai prospectif randomisé de phase III a été présentée par Kim et al. à l'ASCO 2020. Il s'agit de l'essai AXEPT qui étudiait la non-infériorité du XELIRI modifié (Capécitabine et Irinotécan) par rapport au FOLFIRI (5FU, Leucovorine et Irinotécan) en deuxième ligne des cancers colorectaux métastatiques (14). Dans cette étude, la co-médication par IPP était associée à une diminution non significative de la survie globale (HR 1.83, 95% CI 0.96-3.48, $p = 0.0644$) et de la survie sans progression (HR 1.73, 95% CI 0.94-3.21, $p = 0.0798$) chez les patients sous XELIRI modifié. Cet effet n'était pas retrouvé chez les patients sous FOLFIRI. Le test d'interaction de la prise d'IPP était significatif pour la survie globale ($p = 0.0116$) et la survie sans progression ($p = 0.0415$).

Projet rétrospectif CAPIPP : résultats préliminaires

Suite à ces résultats limités et discordants de la littérature, nous avons décidé d'étudier **l'effet de la prise d'IPP dans le traitement néo-adjuvant par radio-chimiothérapie des cancers rectaux localement avancés.**

Pour cela, nous avons initié le projet CAPIPP qui est une étude observationnelle rétrospective sur données, hors RIPH, pour l'instant monocentrique. L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'association entre la consommation d'IPP durant la radio-chimiothérapie néo-adjuvante à base de Capécitabine et la survie sans récurrence sur les 5 premières années, chez des patients traités pour un cancer rectal localement avancé réséqué.

Les patients inclus étaient des patients majeurs, ayant été traités entre 2004 et 2018 par radio-chimiothérapie à base de Capécitabine suivie d'une chirurgie d'exérèse pour un adénocarcinome rectal localement avancé. Les patients sous tutelle, opposés à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, métastatiques au diagnostic ou ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante par Oxaliplatine ont été exclus. A ce jour, seuls les patients du Centre Oscar Lambret à Lille ont été inclus.

Un total de 880 patients était nécessaire pour observer les 471 événements requis. Le calcul du nombre de sujets nécessaire reposait sur les hypothèses et paramètres suivants :

- puissance = 80%

- H1 : hazard ratio = 1.388, équivalent à une différence survie sans rechute de 10% à 3 ans sous l'hypothèse de risques proportionnels (55% versus 65%),
- alpha = 5% bilatéral.
- 2 analyses intermédiaires avec règle d'arrêt pour efficacité et pour futilité, avec fonction de dépense du risque de Lan et deMets sur des frontières d'O'Brien et Fleming, réalisées après observation de 10% et 50% du nombre total d'événement attendu,
- suivi de chaque patient sur 5 ans,
- prévalence de l'exposition aux IPP de 20%.

L'analyse intermédiaire a été réalisée sur un échantillon de 215 patients, dont 155 avec information sur la prise d'IPP et 47 événements. Cette analyse préliminaire n'a pas mis en évidence d'association significative entre la prise d'IPP et le risque de récurrence (HR=1.26, IC95%=0.61-2.60, p=0.54). Pour autant, la frontière d'arrêt pour futilité n'est pas non plus atteinte. Il nous semble donc souhaitable de poursuivre ce travail pour confirmer ou infirmer cette association possible.

Malheureusement, cette étude reposant sur un recueil rétrospectif de données, nous nous sommes heurtés à plusieurs problèmes :

- **Sous-déclaration probable de la prise d'IPP** liée à une mauvaise documentation de la prise médicamenteuse (prescriptions, prises réelles) dans les dossiers médicaux entraînant

- **Une perte de puissance de la comparaison** prévue liée à la diminution de la prévalence de cette exposition (fréquence de la prise d'IPP : 16% si estimée chez les patients avec statut médicamenteux connu / 11% sur l'ensemble de la population d'étude, contre 20% dans la littérature)
- **Un biais de classement quant à l'exposition aux IPP pouvant biaiser la comparaison**

- **Manque de données concernant le suivi de certains patients.**

La faisabilité de l'étude CAPIPP telle que prévue initialement nous semble remise en question. La poursuite du recueil rétrospectif de données dans cette étude ne nous semble pas raisonnable au vu des biais probables à terme.

Projet PRODIGE 23 - IPP

PRODIGE 23 (NCT01804790) est un essai de phase III multicentrique, randomisé qui évalue l'intérêt d'une stratégie multimodale, le « total neoadjuvant treatment » (TNT) comportant une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX 6 cures, une radiochimiothérapie par CAP50, un temps chirurgical et une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX ou Capécitabine versus la stratégie classique à base de CAP50. Il est coordonné par le Pr Thierry Conroy et promu par UNICANCER.

Le design de l'étude était le suivant :

PRODIGE 23 trial: study design

NCT 01804790; EudraCT 2011-004406-25

MRI staging
Randomisation: 1/1
Stratification:

- center
- cT3 vs cT4
- cN0 vs cN+
- extramural extension (≥5 vs. <5 mm)
- tumor location (cm from anal verge)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

CRT arm

Radiotherapy 50.4 Gy /5wks + capecitabine 1600 mg/m²/j 5 days/7 → 7 weeks → **TME** → mFOLFOX6, 12 cycles or capecitabine*, 8 cycles (6 months)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

TNT arm

mFOLFIRINOX** 6 cycles, 3 months → Radiotherapy 50.4 Gy /5 wks + capecitabine 1600 mg/m²/j 5 days/7 → 7 weeks → **TME** → mFOLFOX6, 6 cycles or capecitabine*, 4 cycles (3 months)

**mFOLFIRINOX: At d1, Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 180 mg/m²; Fluorouracil continuous IV infusion 2.4 g/m² over 46 hours (no bolus Fluorouracil)

*according to center choice throughout the study; adjuvant chemotherapy was mandatory in both arms regardless of ypTNM stage.

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 PRESENTED BY: Thierry Conroy 3

Les résultats finaux ont été présentés à l'ASCO 2020 par le Pr Thierry Conroy en session orale.

Cet essai a inclus 461 patients sur 35 centres français, dont 231 ont été randomisé dans le bras TNT et 230 dans le bras CRT. Après un suivi médian de 46.5 mois, les résultats sont positifs sur l'objectif principal de survie sans récidence à 3 ans, qui est de 75.7% (bras TNT) versus 68.5% (bras CRT) (HR=0.69, P = 0.034). Le bénéfice associé au bras TNT était retrouvé en analyse multivariée avec HR = 0.68 (0.48-0.97), P = 0.03.

La chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX augmentait également significativement :

- La probabilité de réponse pathologique complète (taux de ypT0N0) était de 27.5% (bras TNT) versus 11.7% (bras CRT) (P < 0.001).
- La survie sans métastases qui était de 78.8% (bras TNT) versus 71.7% (bras CRT) (P < 0.02).
- La survie globale à 3 ans était de 90.8% versus 87.7% (P = 0.077).
- Les toxicités de grade 3/4 apparaissaient gérables dans le bras TNT et les données de qualité de vie étaient similaires dans les 2 bras de traitement.

A l'ESMO 2020, des données de qualité de vie ont été présentées par le Pr Christophe Borg. Le mFOLFIRINOX plus RCT néoadjuvant est un traitement réalisable, sans surtoxicité, qui préserve la qualité de la résection et augmente considérablement le taux de réponse complète, la survie sans récidence et la survie sans métastase. Les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante présentaient plus de symptômes pendant la chimiothérapie, mais bénéficient d'un délai plus long avant la détérioration de la qualité de vie pour les résultats fonctionnels rectaux.

Les résultats positifs de l'essai PRODIGE23 vont donc faire évoluer les recommandations de prise en charge des patients suivis pour un cancer du rectum localement évolué.

	<p>Cet essai alliant stratégies de chimiothérapie à base de 5FU IV ou oral (Capécitabine seule) et de radio-chimiothérapie à base de Capécitabine est donc une occasion unique d'étudier la question de l'impact des co-médications par IPP sur les différents critères cliniques chez des patients recevant de la Capécitabine.</p> <p>Nous proposons donc de réaliser une étude ancillaire concernant les co-médications par IPP afin d'évaluer leur impact dans l'essai PRODIGE23. Ce travail nous semble réalisable car le recueil de données était prospectif, la base de données de l'essai a été mise à jour en vue de la présentation des premiers résultats en juin 2020.</p>
<p>Population étudiée</p>	<p>Critères d'inclusion : Patients inclus dans l'essai de phase III, PRODIGE 23, quel que soit le groupe de traitement randomisé et le type de traitement adjuvant reçu.</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient n'ayant pas reçu de la Capécitabine. - Absence de données sur les traitement concomitants
<p>Critères d'évaluation du projet</p>	<p><u>Critère de jugement principal :</u> La survie sans récurrence est définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de survenue d'une récurrence (locale ou métastatique) ou du décès quelle qu'en soit la cause en cas de décès sans rechute préalable. La survie sans récurrence sera censurée à la date de dernières nouvelles si le patient est vivant sans récurrence documentée à cette date. L'estimation portera a priori sur l'ensemble de la courbe. En fonction du calendrier prévu dans l'étude et de la qualité du suivi réalisé, les données seront éventuellement censurées à 3 ou 5 ans.</p> <p><u>Variable d'exposition</u> Nous considérerons qu'un patient a reçu un IPP si la prise d'IPP est reportée dans les traitements concomitants à l'inclusion dans l'étude ou en cours d'étude. Cette information sera extraite du tableau des traitements concomitants, avec recodage par l'équipe - projets.</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le contrôle local sera décrit par l'incidence cumulée de récurrence locale, estimé en considérant le temps jusqu'à rechute locale. Ce délai sera défini comme le temps entre la date de randomisation et la survenue d'une récurrence locale (éventuellement associée à des métastases, 1^{ère} composante de la survie sans récurrence), la survenue de métastases ou d'un décès sans rechute locale préalable ou associée étant classés comme événements compétitifs. - Nous étudierons de façon complémentaire, le risque de récurrence métastatique (2^{ème} composante de la survie sans récurrence) en considérant le temps jusqu'à survenue de métastases, la récurrence locale et le décès étant classés comme événements compétitifs.

	<ul style="list-style-type: none"> - La réponse histologique complète ypT0N0 sera évaluée sur la pièce opératoire. Une analyse de sensibilité sera réalisée en classant comme échecs les patients non opérés. - La survie globale est définie comme le temps entre la randomisation et la date de décès, qu'elle qu'en soit la cause. - Evénements indésirables (EI) durant les différentes phases du traitement par chimiothérapie (néo-adjuvante, adjuvant) selon l'échelle CTCAEv4.0, en considérant pour chaque type d'EI le grade maximal observé sur la durée du traitement + 30 jours, en différenciant éventuellement les EI classés comme possiblement liés au traitement, versus les EI liés à une autre cause. Les EI seront classés par type et par catégorie selon le codage MEDDRA (Preferred Term, PT, et System Organ Class, SOC). Nous considérerons comme sévère la survenue d'un EI de grade ≥ 3.
<p>Analyse statistiques</p>	<p>Nous proposons de réaliser les analyses statistiques au sein de l'unité de méthodologie et biostatistiques, UMB, du Centre Oscar Lambret, Lille, en collaboration avec l'équipe de biostatistique de l'ICM responsable de l'analyse princeps de l'essai</p> <p>Les données seront extraites de la base de données de l'essai PRODIGE 23.</p> <p><u>Analyse descriptive des caractéristiques initiales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données démographiques et cliniques initiales seront décrites pour l'ensemble des patients, ainsi que par groupe de randomisation et en fonction de l'exposition aux IPP. - Les variables quantitatives seront résumées par le nombre de patients avec des données disponibles (N), la moyenne, la médiane, l'écart-type (ET), le quartile 25% - 75% (Q1- Q3), les valeurs minimums et maximums. Les variables continues pourront être transformées en variables qualitatives catégorielles utilisant la médiane ou à l'aide de seuils classiques issus de la bibliographie ou de la pratique clinique. - Les variables qualitatives seront résumées avec leur fréquence et pourcentage. Les fréquences seront présentées dans des tableaux avec fréquence totale, les pourcentages et les modalités manquantes. - Les caractéristiques des patients avec et sans IPP seront comparées en utilisant les tests adaptés (Chi2, Fisher, Wilcoxon...) <p><u>Estimation de la durée de suivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La durée du suivi des patients à partir de la randomisation sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier inversée (Schemper), avec la description du suivi médian, accompagnée de l'intervalle absolue, et des espaces interquartiles de cette variable.

	<p><u>Analyse de survie</u></p> <p>Les courbes de survie (survie sans récurrence, survie globale) seront estimées par la méthode de Kaplan Meier, avec estimation des taux de survie à des temps spécifiques (1, 2, 3 et 5 ans).</p> <p>L'incidence cumulée de récurrence locale (respectivement de récurrence métastatique) sera estimée par la méthode Kalbfleisch et Prentice pour prendre en compte les événements compétitifs. Cette estimation sera complétée d'une estimation en censurant les observations à la date de survenue d'un événement compétitif.</p> <p><u>Étude de l'association entre la prise d'IPP et critères de survie</u></p> <p>Les courbes de survie sans récurrence seront estimées dans les groupes de patients avec et sans prise d'IPP, et comparées par le test du logrank. L'association entre IPP et survie sans récurrence sera estimée par le hazard ratio dans un modèle de Cox univarié, puis avec ajustement sur le groupe de traitement de randomisation, le type de traitement adjuvant, ainsi que sur toutes les caractéristiques associées à une $p\text{-value} \leq 0,20$ en analyse univariée pour contrôler un éventuel biais de confusion. A notre connaissance cependant, la prescription d'IPP est assez indépendante des caractéristiques qui pourraient avoir une valeur pronostique.</p> <p>Les associations entre variables candidates au modèle multivarié seront préalablement testées. En cas de forte association, la variable présentant le plus de pertinence clinique sera retenue dans le modèle final.</p> <p>Une approche comparable sera suivie pour l'étude de l'association entre prise d'IPP et survie globale.</p> <p>L'association IPP et risque de récurrence locale sera évaluée dans un modèle de Cox cause-spécifique (événements compétitifs comptés comme censures).</p> <p>Pour chaque critère de jugement, l'analyse principale portera sur l'ensemble de la population d'étude (analyse d'association).</p> <p>Les estimations seront ensuite réalisées en fonction du groupe de randomisation, puis en fonction du type de traitement adjuvant. L'hétérogénéité de l'effet des IPP en fonction des sous-groupes de traitement sera illustrée par un forest plot et testée par un terme d'interaction dans le modèle de Cox correspondant.</p>
Durée de l'étude	Durée de l'étude estimée : 8 mois
Source de données	Données extraites de la base de données de l'étude PRODIGE 23, promue par Unicancer (NCT01804790). La liste des données nécessaires est fournie en annexe
Références	1. Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, Roll P, Micallef J. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. <i>Thérapie</i> . 2018 Oct;73(5):385–8.

	<p>2. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté J-M. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. <i>Ther Adv Gastroenterol</i>. 2019;12:1756284819853790.</p> <p>3. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. <i>Digestion</i>. 2018;97(2):195–204.</p> <p>4. VIDAL - Les inhibiteurs de la pompe à protons.</p> <p>5. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. <i>N Engl J Med</i>. 2016 Dec 15;375(24):2369–79.</p> <p>6. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. <i>Cancer Cell</i>. 2018 Apr 9;33(4):570–80.</p> <p>7. 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. <i>Science</i>. 2015 Nov 27;350(6264):1079–84.</p> <p>8. Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, Dhawahir Scala A, Gandara DR, Rittmeyer A, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. <i>Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol</i>. 2020;31(4):525–31.</p> <p>9. Ha VH, Ngo M, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer? <i>J Oncol Pharm Pract</i>. 2015 Jun;21(3):194–200.</p> <p>10. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, Basappa N, Butts CA, Chu Q, et al. Gastric Acid Suppression Is Associated With Decreased Erlotinib Efficacy in Non–Small-Cell Lung Cancer. <i>Clin Lung Cancer</i>. 2015 Jan 1;16(1):33–9.</p> <p>11. Sun J, Chambers CR, Sawyer MB. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. <i>Clin Colorectal Cancer</i>. 2016 Sep;15:257–63.</p> <p>12. Wong GG, Ha V, Chu MP, Dersch-Mills D, Ghosh S, Chambers CR, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. <i>Clin Colorectal Cancer</i>. 2019;18(1):72–9.</p> <p>13. Zhang J-L, Liu M, Yang Q, Lin S-Y, Shan H-B, Wang H-Y, et al. Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer. <i>World J Gastroenterol</i>. 2017 Apr 14;23(14):2575–84.</p> <p>14. Meeting Library Differential association of proton pump inhibitors with efficacy of capecitabine and 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis from AXEPT phase III trial. [Internet]. Available from: https://meetinglibrary.asco.org/record/187825/abstract</p>
--	--

AUTEUR : Nom : BRIDOUX

Prénom : Marie

Date de soutenance : 19 février 2021

Titre de la thèse : Impact de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons sur l'efficacité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante à base de capécitabine pour les cancers du rectum.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Oncologie

DES + spécialité : Oncologie médicale

Mots-clés : cancer du rectum, capécitabine, inhibiteurs de la pompe à protons, radio-chimiothérapie

Contexte : Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont un des médicaments les plus utilisés à travers le monde et sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses. Récemment, plusieurs études ont fait émerger l'idée que les IPP perturberaient l'efficacité de la capécitabine. L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'impact de la co-médication par IPP sur la survie sans récurrence des patients atteints de cancer rectal traités par radio-chimiothérapie néo-adjuvante avec capécitabine.

Méthode : Une étude rétrospective monocentrique a été menée au Centre Oscar Lambret à Lille. Les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé, traités par radio-chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie d'exérèse ont été inclus. Une analyse intermédiaire était prévue après inclusion de l'ensemble des patients du Centre Oscar Lambret. Les paramètres démographiques, les caractéristiques du traitement, les données de survie et l'existence d'une prise d'IPP ont été recueillis. Les données de survie ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank.

Résultats : Deux cent quinze patients ont été sélectionnés dont 135 (62,8%) hommes et 80 (37,2%) femmes. La fréquence de la prise d'IPP était de 16,1%. La prise d'IPP n'était pas associée à une diminution significative de la survie sans récurrence (HR 1,26, IC 95% 0,61-2,60, p=0,54), ni de la survie globale (HR 0,95, IC95% 0,33-2,76, p=0,93). Le taux de réponse histologique complète semblait moins important chez les patients sous IPP (8,7% vs. 19%, p=0,36).

Conclusion : L'analyse intermédiaire n'a pas permis de mettre en évidence d'impact significatif de la co-médication par IPP sur la survie des patients traités pour un cancer rectal localement avancé. Cette étude a été arrêtée suite à l'analyse intermédiaire, en raison des résultats non-contributifs et d'un manque de puissance. Cependant, l'innocuité des IPP ne peut être affirmée.

Composition du Jury :

Président : Pr Nicolas PENEL

Assesseurs : Pr Nicolas SIMON, Dr Xavier MIRABEL

Directeur de thèse : Dr Anthony TURPIN