

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 juillet 2025**

**Par Mme. VANDENDRIESSCHE Astrid**

---

**« IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR L'EFFICACITE DU  
NIVOLUMAB DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES »**

---

**Membres du jury :**



**Président :** FOLIGNE Benoit, Professeur des universités, Professeur de Bactériologie, Responsable Licence Professionnelle QHSSE Formation initiale & Alternance (Apprentissage)

**Directeur de thèse :** HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences (Lecturer), Responsable DEUST Santé & Environnement

**Assesseur(s) :** CAZIN Jean-Louis, Dr en pharmacie, Professeur des universités, Directeur du centre de pharmacologie et pharmacie clinique en cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** CAMBIER Sylvaine, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/131

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S



Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice – Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1<sup>er</sup> cycle  
Chargée de mission 2<sup>eme</sup> cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/131

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie – Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie – Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique – RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/131



M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/131

Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/131

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)


Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/131

M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie généraliste et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/131

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/131

#### Professeurs certifiés



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/131



M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	



#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 12/131

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 13/131

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Remerciements

**A Mr Emmanuel HERMANN**, pour votre accompagnement irréprochable dans la rédaction de cet écrit. Merci pour votre disponibilité et vos conseils réfléchis toujours transmis avec la volonté de travailler ensemble. Vous m'avez permis de réaliser ce beau projet de fin d'études, comme je l'imaginais. Il m'ouvrira, j'espère les portes d'une carrière enrichissante et épanouissante.

**A Mr Benoit FOLIGNE**, pour votre pédagogie et votre expertise dans vos spécialités. Merci de transmettre vos connaissances avec passion. Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de jury de ma thèse.

**A Mr Jean-Louis CAZIN**, pour votre engagement auprès des patients atteints de cancer. Merci pour votre volonté de transmettre des belles valeurs, centrées sur les patients, aux futurs professionnels de santé, lors de vos cours et du diplôme universitaire de pharmacie clinique oncologique. C'est vous qui avez attisé ma curiosité sur le sujet de ma thèse.

## **A Mme Sylvaine CAMBIER**

Merci de m'avoir partagé votre façon d'exercer la profession de pharmacien d'officine. Cela a confirmé mes choix et a renforcé mon envie de réussir mes études. Merci pour votre écoute et votre bienveillance. Vous avez su valoriser mes points forts, et avez su faire ressortir le meilleur en moi. Vous m'avez formée et m'avez laissée explorer et découvrir les nombreuses facettes du métier de pharmacien d'officine. Mais surtout vous m'avez fait confiance depuis le début, de mon stage de 3<sup>ème</sup> année jusqu'à mon diplôme, et pour cela je vous remercie du fond du cœur.

## **A ma maman, Ingrid**

Comment te remercier à la hauteur de tout ce que tu m'as apporté pendant mes études. Je me rappelle où tout a commencé pendant ma PACES. Tu as veillé à ce que j'ai un environnement me permettant de donner le meilleur de moi-même pour réussir mon projet de devenir docteur en pharmacie. Toutes ces petites attentions qui m'ont permis de me concentrer entièrement à mes études et m'ont permis d'avancer jusqu'à aujourd'hui. Toutes ces petites attentions qui maintenant portent leurs fruits tant attendus et méritent un énorme merci. J'espère te rendre fière maman, je t'aime de tout mon cœur.

## **A mon papa, Pierre**

Tu as cru en moi depuis le début de mes études comme si tu savais avant moi que j'allais réussir mes défis. Merci pour cette confiance que tu as eue en moi et qui m'a portée lors des moments les plus difficiles. Merci de m'avoir permis de suivre les études de mes rêves. Merci pour ton soutien et pour ta joie que tu m'as partagé lors de mes petites réussites. J'espère que cette réussite finale te remplira de joie à nouveau et te rendra fier.

## **A Lolo,**

Merci pour ta longue patience (même très longue patience) et ton soutien sans faille pendant toutes mes études et jusqu'à la rédaction de ma thèse. Tu as cru en moi quand j'ai douté et tu m'as remotivée quand j'en avais le plus besoin. Tu as su m'apaiser, avec tes paroles réconfortantes, tes rires et tes bons petits plats. Tu as su me faire vivre et profiter de la vie avec ta curiosité et ton envie inarrêtable de bouger et découvrir des nouveautés. Mais tu as su aussi me recentrer sur l'indispensable pour m'offrir la carrière de mes rêves. Tu m'as soutenue du début à la fin dans tous mes projets pour m'offrir un bel avenir, même si les plus beaux projets encore à construire ensemble. Tout ce bout de chemin déjà parcouru ensemble me montre à quel point nous sommes un duo solide. J'espère être à mon tour un support exemplaire pour toi comme tu l'as été pour moi. Je t'aime plus que tout.

## **A mes frères et sœur,**

Je suis tellement fière des liens que nous avons tissés ensemble. On fait vraiment une sacrée équipe ! Vous êtes tellement importants pour moi.

**Isaac**, tu as été un exemple de détermination pour moi. Comme un frère aîné, tu as tout testé avant moi et m'as, ainsi, avertie et protégée des difficultés qui m'attendaient. Tu m'as transmis tes conseils pour atteindre mes objectifs et c'est grâce à toi que j'ai pu me préparer au mieux et foncer dans mes études. Tu as une grande place dans mes belles réussites. Merci la grande perche.

**Mathieu**, tu as suivi de loin ma période d'études mais tu ne peux pas savoir à quel point tes visites surprises me rendaient heureuses. Te voir surgir de la cuisine à un moment inattendu annonçait des

moments de fous rires, de souvenirs et de partage qui n'ont pas de prix à mes yeux. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je me souviens de notre débrief post exams quand tu me regardais d'un air de dire « je sais que tu valideras ». Merci Matchou.

**Marie**, ma petite sœur, à chaque doute, à chaque réussite, à chaque avancée tu étais là. Tu es ma confidente et tu me connais par cœur. Tu as vécu mes années d'études comme personne d'autre à mes côtés. On a toujours trouvé le moyen de passer du temps à deux en s'adaptant l'une à l'autre depuis mes concours jusqu'à nos rendez-vous « vendredi télétravail » et rédaction de thèse. Tu as été un soutien énorme pour moi dans mes études mais tu l'es surtout dans ma vie de tous les jours et ça, ça n'a pas de prix. Tu es tellement importante à mes yeux, tu es tout pour moi. Merci Mocheline.

### **A ma famille,**

Merci à mes grands-parents, Pady et Nany, d'avoir fêté avec moi toutes mes petites réussites et d'être encore présents pour ce moment fort dans ma vie. Vous êtes mon modèle.

Merci à Bon papa et Bonne maman pour vos encouragements et vos mots qui m'ont rendue fière.

Merci à Karine, Hervé, Mick, Marion, David, Melchior, Zacko, Tom, Bastien, Vic Vic, Stéphane, Louis et Vic, mes oncles et tantes et mes cousins cousines pour votre joie de vivre et vos petites attentions tout au long de mon parcours. Ma Rosalette, tous nos souvenirs ne sont que pur plaisir et rigolade, comme je t'adore.

### **A ma future belle famille,**

Merci Sophie et Vincent de m'avoir accueillie chez vous, et de m'avoir motivée pour rédiger cette thèse. Vous ne m'avez pas lâchée comme si je faisais déjà partie de votre famille.

Merci à Antoine, Maud, Céline et Elodie d'être si pétillants, vous êtes vraiment des personnes solaires et sur qui je peux compter même dans les moments les plus difficiles.

### **A mes copains**

Babar, loulou, Celin et Joe, mes plus belles rencontres. J'ai l'impression de vous connaître depuis si longtemps et notre amitié est comme une évidence. Les dates au RU, les préparations de TP et les séances goûter-révisions-commentaires d'ordo resteront des souvenirs gravés à jamais. Vous êtes des personnes tellement bienveillantes. J'ai toujours pu compter sur vous et je sais que je pourrai compter sur vous pour toujours.

Nono, mon binôme de TP, un duo individuellement pas très équilibré mais à deux plutôt complémentaires. Le cerveau et le praticien. On ne manquait jamais de copies, nos dilutions et manip étaient toujours (ou presque) réussies et nos comptes rendus toujours bien rédigés. Efficace ! C'est pareil en soirée, finalement, l'une perd sa voiture, l'autre la retrouve, efficace !

A Chloé, Clochette, Loulou et mes copines de la danse, vous êtes mon échappatoire et mon défouloir. Ces soirées de sport intense, mais aussi de papotage tout aussi intense et surtout de Mac Do bien mérités m'ont été et me sont toujours aussi indispensables. Vous êtes mon moment ressourçant et vous me rechargez à bloc pour affronter les épreuves sur mon chemin. Je sais que je vous garderai près de moi toute ma vie.

Merci à la fafa, aux frérots et à mes copines de lycée pour cette amitié qui dure et qui embellit ma vie.

### **A mes anciens collègues et collègues**

Merci, Gaëlle, Corentine et Capucine (les chipies), à Philippe, Louis, Julien, Mathilde et Delphine, de m'avoir si bien accueillie dans votre équipe. Je me suis sentie guidée et accompagnée tout au long de mon apprentissage avec vous. J'ai toujours pu compter sur vous pour prendre le temps de répondre à mes questions et vous ne pouvez pas savoir comme cela m'a été extrêmement formateur. Je me sens extrêmement chanceuse d'avoir pu travailler avec vous et votre bonne humeur. Enfin, j'espère avoir été un bon élément pour vous, bon, surtout en amenant les petits dej après quelques petites erreurs. Sincèrement, je ne peux que vous dire un énorme merci à tous pour cette expérience incroyable que vous m'avez offerte.

A ma nouvelle équipe, Marco, Chloé, Emma, Pauline, Séverine et Marie. Merci pour votre confiance dès mon arrivée et votre accueil incroyable. Je n'en reviens toujours pas de la chance que j'ai de pouvoir travailler dans une ambiance chaleureuse comme celle que vous m'offrez. Cela me pousse à donner le meilleur de moi-même. Pas de souci, j'amènerai des petits dej même sans commettre des petites erreurs. Plus sérieusement, vous êtes ma nouvelle pharmacie du bonheur et pour ça, je vous remercie énormément. J'ai hâte de relever les défis de la nouvelle pharmacie avec vous.

## Table des matières

I.	Table des Illustrations :	20
II.	Lexique	22
III.	Introduction :	24
IV.	Cancer	25
A.	Généralités	25
1.	Epidémiologie	25
2.	Physiopathologie	27
a)	Capacités des cellules tumorales	27
b)	Apparition d'altérations génétiques	30
c)	Micro-environnement cellulaire	33
B.	Cancer bronchique	34
1.	Généralités	34
a)	Rappel poumon	34
b)	Epidémiologie	37
2.	Symptômes	41
3.	Classification et types des cancer bronchiques	43
a)	Classification TNM	43
b)	Classification histologique	44
c)	Classification selon la biologie moléculaire	45
4.	Diagnostique	47
5.	Pronostics	50
6.	Dépistage	51
7.	Facteurs influençant le développement des cancers bronchiques	51
a)	Facteurs de risques	51
b)	Facteurs protecteurs et prévention	53
c)	Tableau récapitulatif des particularités du CBNPC	54
d)	Traitements du CBNPC	55
C.	Rôle du pharmacien d'officine	56
V.	Immunothérapie	57
A.	Rappel sur l'Immunité	57
1.	Généralités	57
2.	Théorie des 3 E	59
a)	Phase d'élimination	59
b)	Phase d'équilibre	62
c)	Phase d'échappement	62
B.	Généralités sur l'immunothérapie	64

C.	Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires .....	65
1.	Chronologie de découverte : .....	65
2.	Anti PD1 .....	67
a)	PD-1/PD-L1.....	67
b)	Rôles de PD-1/PD-L1 : .....	67
c)	Mécanismes de blocage :.....	68
d)	Limites .....	68
e)	Mécanismes de résistance immunitaire.....	69
f)	Molécules ayant une AMM .....	70
3.	Nivolumab (Opdivo*).....	71
a)	Indications.....	73
b)	Effets Indésirables : .....	73
c)	Essais cliniques .....	76
d)	Efficacité du Nivolumab : .....	76
e)	Biomarqueurs prédictifs.....	78
D.	Rôle du pharmacien d'officine .....	79
VI.	Impact du microbiote .....	81
A.	Rappel sur le microbiote .....	81
1.	Composition.....	81
2.	Rôles .....	82
3.	Développement.....	83
B.	Microbiote et immunité .....	83
1.	Tolérance et défense contre le microbiote intestinal .....	84
2.	Métabolites influençant le système immunitaire .....	85
a)	Concept général.....	85
b)	Focus sur le Butyrate .....	87
3.	Dysbiose .....	88
C.	Microbiote et cancer.....	89
1.	Interactions entre microbiote intestinal et cellules tumorales.....	89
2.	Mécanismes impliqués dans la tumorigenèse .....	90
3.	Cancer du poumon et microbiote .....	95
D.	Microbiote et immunothérapie .....	96
1.	Inhibiteurs de points de contrôles immunitaires.....	96
2.	Cancer du poumon .....	97
3.	NIVOLUMAB.....	98
a)	Impact des souches bactériennes .....	98
b)	Impact des métabolites microbiens .....	100
c)	Impact sur la tolérance du traitement .....	101
d)	Etudes en cours .....	101

4.	Rôle du pharmacien d'officine .....	102
a)	Antibiotiques et probiotiques .....	102
b)	Alimentation .....	104
VII.	Conclusion : .....	105
VIII.	Bibliographie .....	107
IX.	Annexes .....	113
A.	Annexe 1 : Classification TNM, 8ème édition .....	113
B.	Annexe 2 : Stratégies thérapeutiques de prise en charge des CBNPC .....	114
C.	Annexe 3 : Indications du Nivolumab .....	125
D.	Annexe 4 : Carte alerte patient Opdivo* selon l'ANSM .....	126
E.	Annexe 5 : Tableau des résultats des essais thérapeutiques Nivolumab vs Docetaxel dans le CBNPC .....	127
F.	Annexe 6 : Tableau des classes de métabolites et leurs principaux rôles sur l'immunité 128	
X.	Résumé : .....	130

## I. Table des Illustrations :

### Tableaux :

Tableau 1 : Tableau du taux de survie à 5 ans en fonction du stade de Cancer bronchique	50
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des particularités du CBNPC	54
Tableau 3 : Tableau des antigènes tumoraux	60
Tableau 4 : Tableau descriptif du Nivolumab	71
Tableau 5 : Tableau descriptif du Nivolumab, suie	72
Tableau 6 : Tableau des effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents et rares du Nivolumab	74
Tableau 7 : Effets sur la cancérogenèse dépendants du contact avec le microbiote intestinal	91
Tableau 8 : Effets sur la cancérogenèse indépendants du contact avec le microbiote intestinal	91
Tableau 9: Tableau des microorganismes en lien avec le développement de cancers	94
Tableau 10 : Etudes concernant les interactions entre le MI et la réponse aux anti-PD-1	101

### Figures

<i>Figure 1: Evolution du TSM entre 1990 et 2023</i>	25
Figure 2: Diagramme des nouveaux cas de cancer en 2023	25
Figure 3: Evolution du taux de mortalité standardisé entre 2010 et 2018	26
Figure 4: Graphique des Hallmarks de Hanahan et Weingerg	27
Figure 5 : Graphique des Hallmarks mis à jour	28
Figure 6: Déverrouillage de la plasticité du phénotype	28
Figure 7: Cycle cellulaire	30
Figure 8: Mutation de l'ADN	31
Figure 9: Translocation	31
Figure 10: amplification de gène	31
Figure 11: Délétion ou insertion	31
Figure 12: Schéma de l'emplacement des poumons	34
Figure 13: Schéma de la structure des poumons	34
Figure 14: Schéma d'un lobule pulmonaire	35
Figure 15: Schéma d'une coupe de bronche et bronchiole	35
Figure 16: Schéma des ganglions lymphatiques du poumon	36
Figure 17 : Nombre de cas des 3 cancers les plus représentés chez l'homme et la femme en 2023 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023	37
Figure 18 : Evolution du taux d'incidence de certains cancers chez l'homme selon leur localisation	38
Figure 19 : Evolution du taux d'incidence de certains cancers chez la femme selon leur localisation	38
Figure 20 : Pronostique de survie du cancer du poumon.	39
Figure 21 : Cancer du poumon, 1ère cause de décès par cancer en France	39
Figure 22 : Carte de l'incidence des cancers bronchiques en France	40
Figure 23 : Carte des décès causés par les cancers bronchiques en France	40
Figure 24 : Carte de sous-incidence et sous-mortalité concernant les cancers bronchiques en France	40
Figure 25 : Classification TNM (8ème édition), stades de cancer	43
Figure 26 : Schéma de la dissémination selon Info cancer	44
Figure 27: Répartition des anomalies génétiques dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés	45
Figure 28: Altérations génétiques chez la femme ayant un CBNPC avancé	46

Figure 29: Altérations génétiques chez les non-fumeurs ayant un CBNPC avancé, selon Roche Pro	46
Figure 30 : Indice de Karnofsky	47
Figure 31: Echelle de l'OMS d'après Info Cancer	47
Figure 32 : Questionnaire G8	49
Figure 33: Proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risques	51
Figure 34: Principaux facteurs de risques impliqués dans le développement de cancers selon leur localisation	51
Figure 36 : Cellules impliquées dans la réponse immunitaire	58
Figure 37 : Bilan de la réponse immunitaire	58
Figure 38 : Schéma de co-stimulation et co-inhibition cellulaire	61
Figure 39: Schéma représentant les signaux de co-inhibition et co-stimulation	63
Figure 40: Chronologie des découvertes d'immunothérapies	65
Figure 41: Mécanismes de l'immunothérapie anticancéreuse médiée par les anti-PD-1 et anti-PD-L1	68
Figure 42: Résistance immunitaire	69
Figure 43: Mécanisme d'action du Nivolumab	71
Figure 44 : Conditionnement du Nivolumab	71
Figure 45: Logo du Laboratoire	72
Figure 46 : Effets indésirables liés à l'immunité (irAE immune-related adverse effects)	75
Figure 47: Principe général de prise en charge des effets secondaires liés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle	75
Figure 48: Nombre d'essais cliniques d'anti Pd-1 et anti-PD-L1	76
Figure 49 : Expression de PD-L1 par les macrophages alvéolaires (agrandissement original x200)	78
Figure 50: Rôles du microbiote intestinal	82
Figure 51: Communication entre le microbiote et l'hôte	83
Figure 52 : Impact des vitamines B sur l'immunité	86
Figure 53 : Propriétés immunomodulatrices des principaux métabolites solubles décrits sur les cellules épithéliales et les cellules immunitaires innées et adaptatives	86
Figure 54: Schéma des interactions entre le microbiote intestinal et le développement du cancer	92
Figure 55: Mécanismes de la tumorigenèse microbienne et de la suppression tumorale	93
Figure 56 : Impact du microbiote intestinal sur l'immunothérapie	96
Figure 57: Schéma de l'impact de la modulation du microbiote intestinal sur la réponse aux immunothérapies dans le cancer bronchique	97
Figure 58: Graphique de Kaplan-Meier de la survie sans progression par le test de log-rank chez les patients à forte et faible diversité	98
Figure 59: Métabolites bactériens associés à une réponse cliniques favorable ou défavorable aux ICI selon le type de cancer	100

## II. Lexique

Ac : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag : antigènes

AGCC : acides gras à chaînes courtes

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale des produits de santé et du médicament

ASAT : aspartate aminotransférase

ATP : adenosine triphosphate

BCG : Bacille Calmette Guérin

CAR Tcells : chimeric antigen receptor-T cells, cellules T porteuses d'un récepteur chimérique

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CD80 : cluster de différenciation 80

CD3 : cluster de différenciation 3

CEI : cellules épithéliales intestinales

cGAMP : Cyclic GMP-AMP

cGAS-STING : Cyclic GMP-AMP (cGAMP) synthase - Stimulator of Interferon genes

CIRC : Centre international de la recherche sur le cancer

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

DCA : acide désoxycholique

EGFR : epidermal growth factor receptor

EMA : Agence Européenne du médicament

FDA : food and drug administration

GALT : gut-associated lymphoid tissue, tissu lymphoïde associé à l'intestin

GHS : groupes homogènes de séjour

GMP : guanosine monophosphate

HT : hors taxes

ICI : inhibiteur de point de contrôle immunitaire

IL-2/6/8/10/12/22 : Interleukine 2/6/8/10/12/22

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IgA : Immunoglobuline type A

IgG4 : Immunoglobuline type G4

IgG1 : Immunoglobuline type G1

INF-  $\gamma$  : Interféron  $\gamma$  = INF-alpha et INF-béta

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LB : lymphocytes B

LT : lymphocytes T

LT aux : lymphocyte T auxiliaire

LTc : lymphocyte T cytotoxique

LT helper : lymphocytes T helper

Lymphocyte NK : Lymphocyte natural killer

MALT : ucosa-associated lymphoid tissue , tissus lymphoïde associé aux muqueuses

MI : microbiote intestinal

miARN : micro ARN (acide ribonucléique)

NLR : NOD like receptor

NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain proteins

OMS : Organisation mondiale de la santé

OMV : Outer membrane vesicles,  
vésicules de membrane externe

PAM : peptide anti-microbien

PD-1 : programmed death protein 1,  
recepteur de mort programmée 1

PD-L1 : programmed death protein ligand  
1

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular  
Pattern

PI3K-AKT : phosphoinositide 3-kinase –  
protéine kinase B

Pks : polykétides synthases

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

PRR : Pattern recognition receptor

SI : système immunitaire

STAT3 : Signal transducer and activator of  
transcription 3

TCR : récepteur des cellules T

TGF-Béta : facteur de croissance  
transformant-Béta, transforming growth  
factor-Béta

Th17 : T helper 17

TLR : Toll like receptor

TME : tumor micro environment, micro-  
environnement tumoral

TSM : taux d'incidence standardisé

UCD : unité commune de dispensation

VADS : voies aérodigestives supérieures

3-HAA : acide 3-hydroxyanthranilique

### III. Introduction :

La santé est un domaine qui ne cesse de progresser et dans des délais qui sont toujours plus rapides. Des avancées et des approches innovantes permettent de mieux prendre en charge la santé de la population.

Le domaine de l'oncologie est un domaine qui est particulièrement concerné par toutes ces nouveautés. L'immunothérapie a permis de prendre un grand tournant dans la prise en charge de nombreux cancers et offre des résultats intéressants pour certains patients.(1) Cependant, l'incidence des cancers augmente dans toute la population et les pronostics restent pour certains mauvais. C'est le cas du cancer du poumon et notamment le cancer bronchique non à petites cellules, un des cancers les plus répandus et les plus meurtriers au monde. (2)

Le versant immunitaire dans le développement des cancers est maintenant bien connu (3) et a donné sa place à l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique déployé pour combattre ce fléau . Le Nivolumab est, ainsi, proposé à des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules. Il existe, toutefois, des divergences dans la réponse à ces thérapeutiques qui questionnent les chercheurs. (4) La piste de l'interaction avec le microbiote intestinal est souvent creusée et semble donner des résultats plutôt intéressants. (5) Le microbiote intestinal est au cœur de nombreuses études à propos de diverses problématiques de santé et devient un élément de plus en plus connu du grand public.

Cette thèse concerne, donc, des sujets au cœur de l'actualité qui intéressent les professionnels de santé et qui attisent la curiosité les patients. Le microbiote intestinal pourrait influencer l'efficacité du Nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Dans cet écrit, nous parlerons dans un premier temps du cancer, le cancer en général et les connaissances récentes sur les mécanismes de cancérogenèse. Nous décrirons le lien avec l'immunité et ferons une revue des particularités du cancer bronchique non à petites cellules.

Nous nous intéresserons ensuite à l'immunothérapie qui a connu un essor incroyable et a complètement remanié la prise en charge de nombreux cancers. Nous détaillerons les points de contrôle immunitaires, et plus précisément les anti-PD-1. Le Nivolumab retiendra particulièrement notre attention. Nous reprendrons son utilisation, ses indications, ses effets indésirables et d'autres éléments essentiels concernant ce médicament.

La dernière partie sera consacrée au microbiote intestinal. Nous commencerons par un rappel sur les généralités puis serons amenés vers les connexions que ce dernier peut avoir avec l'immunité, le cancer et enfin les inhibiteurs de points de contrôle dont le Nivolumab utilisé dans le cancer bronchique non à petites cellules.

En tant que pharmacien d'officine, il a été intéressant pour un sujet restant en pratique très hospitalier de trouver un moyen d'enrichir ma pratique officinale. C'est pour cela que chacune des trois grandes parties structurant cette thèse se termine par un bref point sur le rôle du pharmacien d'officine en lien avec les thématiques.

## IV. Cancer

### A. Généralités

Les cancers sont des maladies très répandues dans la population. En effet, ils peuvent survenir à tous les âges et tous sexes confondus. Il en existe une multitude, que nous savons caractériser de plus en plus finement. Avec l'expérience et la recherche, nous connaissons plus précisément les mécanismes liés au cancer et réussissons à les soigner de façon plus personnalisée. Cependant, nous pouvons observer que malgré l'incidence de ces maladies et les avancées dans le domaine de l'oncologie, les cancers surviennent encore chez énormément de personnes. Ils continuent d'altérer la qualité de vie de ces patients et vont trop souvent causer des décès précoces.

### 1. Epidémiologie

Pour reprendre quelques chiffres sur les cancers en général, nous pouvons d'abord noter que, d'après le Panorama des cancers de 2023 de l'InCa (2), 433 136 représente le nombre de nouveaux cas de cancer en 2023.



Figure 1: Evolution du TSM entre 1990 et 2023 (2)

TSM = taux standardisé monde

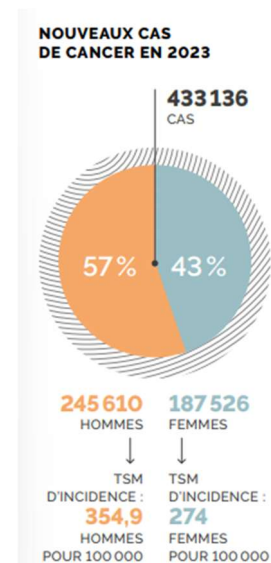


Figure 2: Diagramme des nouveaux cas de cancer en 2023 (2)

De plus, d'après ce rapport, l'incidence des cancers dans le monde est globalement en augmentation entre 1990 et 2023, avec une hausse de 0,3% pour les hommes et 0,9% chez les femmes. Cela peut s'expliquer par l'augmentation de la population, et le vieillissement de celle-ci, ce qui tend évidemment vers une augmentation du nombre de cas. Aussi les habitudes de vie ont évolué, vers par exemple plus de sédentarité qu'avant ce qui favorise le risque de développement de cancers.

Nous pouvons tout de même remarquer que le taux de mortalité est en baisse entre 2010 et 2018, 2% de baisse pour les hommes et 0,7% pour les femmes. Cela montre l'impact des avancées dans le domaine de l'oncologie, avec notamment les techniques de dépistage et les innovations thérapeutiques.

#### ÉVOLUTION DU TAUX DE MORTALITÉ STANDARDISÉ (2010-2018)

La diminution globale de la mortalité est le résultat de diagnostics plus précoces et d'avancées thérapeutiques importantes, notamment parmi les cancers les plus fréquents.

Le TSM de mortalité a diminué de :



Figure 3: Evolution du taux de mortalité standardisé entre 2010 et 2018 (2)

## 2. Physiopathologie

### a) Capacités des cellules tumorales

Pour expliquer les mécanismes de cancérisation, nous allons reprendre les différentes étapes qui amènent à des cellules anormales, des cellules cancéreuses.

Nous pouvons commencer par détailler les caractéristiques des cellules cancéreuses.

Pour expliquer ces capacités, nous allons nous référer au graphique des Hallmarks mis à jour par Hanahan et Weinberg en 2022 (3).

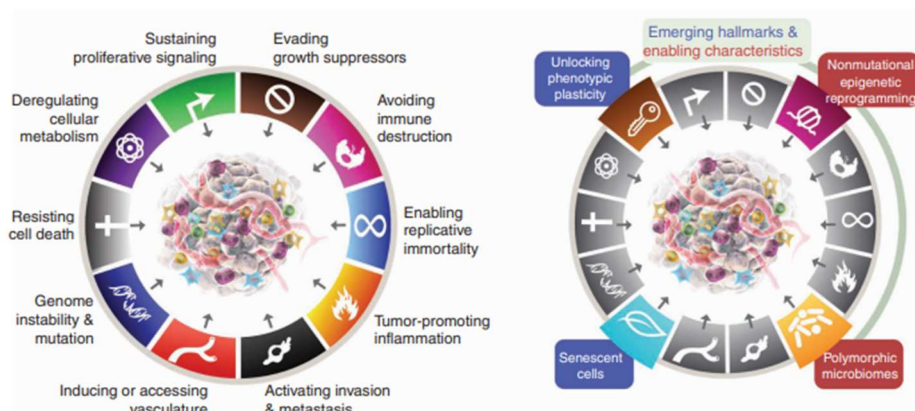


Figure 4: Graphique des Hallmarks de Hanahan et Weinberg (3)

On retrouve les capacités caractéristiques (3):

- L'induction de l'angiogenèse
- L'instabilité et la mutation du génome
- La résistance à la mort cellulaire
- Le maintien de signaux de prolifération
- L'échappement aux signaux d'inhibition de croissance
- La réplication anarchique
- L'induction de l'inflammation favorisant la tumeur
- La capacité d'envahir, de métastaser

Puis, les capacités habilitantes (3):

- La reprogrammation du métabolisme cellulaire
- L'échappement au système immunitaire

Il y a aussi des caractéristiques émergentes habilitantes qui sont décrites plus récemment(3).

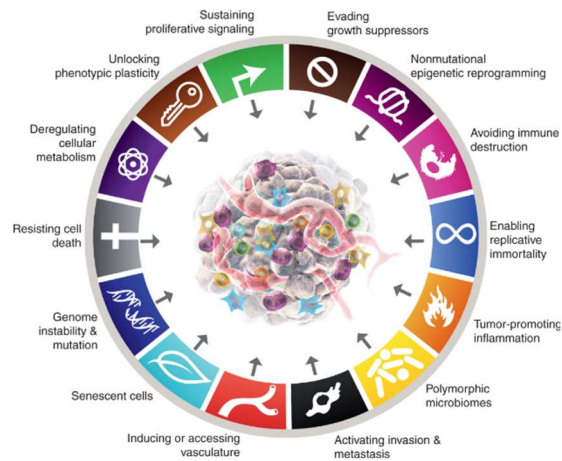


Figure 5 : Graphique des Hallmarks mis à jour (3)

Telles que :

- **Le déverrouillage de la plasticité du phénotype :**

Les cellules normales ayant avancé dans leur différenciation, une fois devenue tumorale, peuvent inverser leur différenciation et revenir à un état progéniteur. Elles peuvent aussi, si les cellules normales deviennent tumorales à un état progéniteur, bloquer leur différenciation et proliférer ainsi. Enfin, il est possible que ces cellules utilisent la transdifférenciation. C'est-à-dire qu'elles changent de voie de différenciation alors même qu'une autre voie de différenciation ait été entamée.

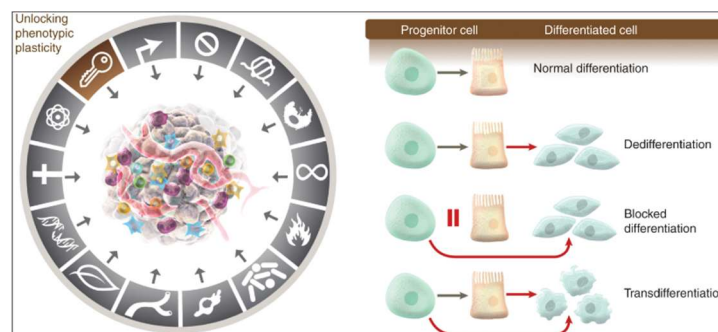


Figure 6: Déverrouillage de la plasticité du phénotype (3)

- **La reprogrammation épigénétique non mutationnelle :**

L'expression de certains gènes pourrait être dépendante de mécanismes d'épigénétique qui ne seraient pas en lien avec les mutations du génome. Il y a par exemple des effets du microenvironnement tumoral qui peut être protecteur ou sensibilisant pour les cellules tumorales. L'hypoxie fragiliserait les cellules tumorales. La sécrétion de certaines cytokines faciliterait l'expansion tumorale ou à l'inverse la ralentirai.

Plus en détails, un dérèglement épigénétique serait en lien avec le développement de cancers notamment celui du poumon (6).

L'épigénétique est une modification de la structure de la chromatine composant les chromosomes. Il existe quatre actions (6):

- **La Méthylation de l'ADN :**  
Cela consiste en l'addition d'un groupement méthyle sur les brins d'ADN, empêchant les gènes d'être exprimés.
- **La modification des histones :**  
Il s'agit de processus qui vont changer l'état des histones, par exemple la méthylation, l'acétylation ou encore la phosphorylation et vont modifier les interactions entre les histones et l'ADN.
- **Le positionnement des nucléosomes :**  
Les nucléosomes sont des unités, comprenant un enroulement de segment d'ADN autour d'histones, afin de compacter la chromatine. Selon les interactions histones-ADN, il peut y avoir des séquences d'ADN plutôt accessibles à la transcription ou inversement, elles se retrouveront repliées et non accessibles à la transcription.
- **L'ARN non codant :**  
Ils constituent des Micro-ARN ou miARN, et font partie des régulateurs de plusieurs processus biologiques (prolifération cellulaire, l'apoptose, la tumorigènes ...) En effet, des miARN surexprimés pourraient agir comme des oncogènes et inversement, des miARN agissant comme des gènes « suppresseur de tumeur » pourraient être sous exprimés.

L'épigénétique regroupe des mécanismes qui sont nécessaires à la bonne organisation et lecture de l'information génétique. Cela contribue à l'expression normale des gènes dans les cellules.

Ce qui est très intéressant avec l'épigénétique est que c'est un phénomène qui peut être influencé par l'environnement, par le mode de vie. Nous pouvons donc agir sur ces phénomènes d'épigénétique.

- **Les microbiomes polymorphes :**  
Ils peuvent avoir un effet protecteur ou un effet favorisant selon le type de microbiote et le type de cancer. Les mécanismes ne sont pas tous élucidés mais certains semblent de plus en plus connus notamment dans le cancer du côlon. Un grand nombre de questions se posent autour de la capacité du microbiote intestinal à moduler la production de chimiokines et cytokines immunomodulatrices pouvant interagir avec l'immunité innée et adaptative et, le microbiote intra tumoral. Des questions, notamment, sur l'impact de ces interactions sont soulevées. La notion d'interaction avec un microbiote est, donc, bien intégrée aux capacités décrivant les cellules tumorales.
- **Les cellules sénescents :**  
Ces cellules sénescents cancéreuses stimuleraient le développement tumoral grâce à divers moyens qui participeraient à la signalisation proliférative, activant l'invasion et bloquant l'immunité antitumorale.

b) Apparition d'altérations génétiques

A présent, nous allons décrire brièvement l'apparition d'une altération génétique (7). Pour se multiplier et se renouveler, les cellules entreprennent plusieurs cycles cellulaires avec plusieurs étapes.

Une étape cruciale pour transmettre tout le patrimoine génétique de la cellule mère à la cellule fille est la réplication de l'ADN. C'est lors de cette phase de copie et de contrôle des anomalies dans les séquences de bases codant pour des gènes, que parfois des altérations de l'ADN ne sont pas réparées. Aussi, si elles sont détectées mais ne peuvent pas être corrigées, un mécanisme d'apoptose peut encore se mettre en place pour détruire la cellule anormale et l'empêcher de se multiplier. Tous au long du cycle cellulaire, des points de contrôle sont organisés afin de veiller à ce que le cycle se déroule correctement (8).

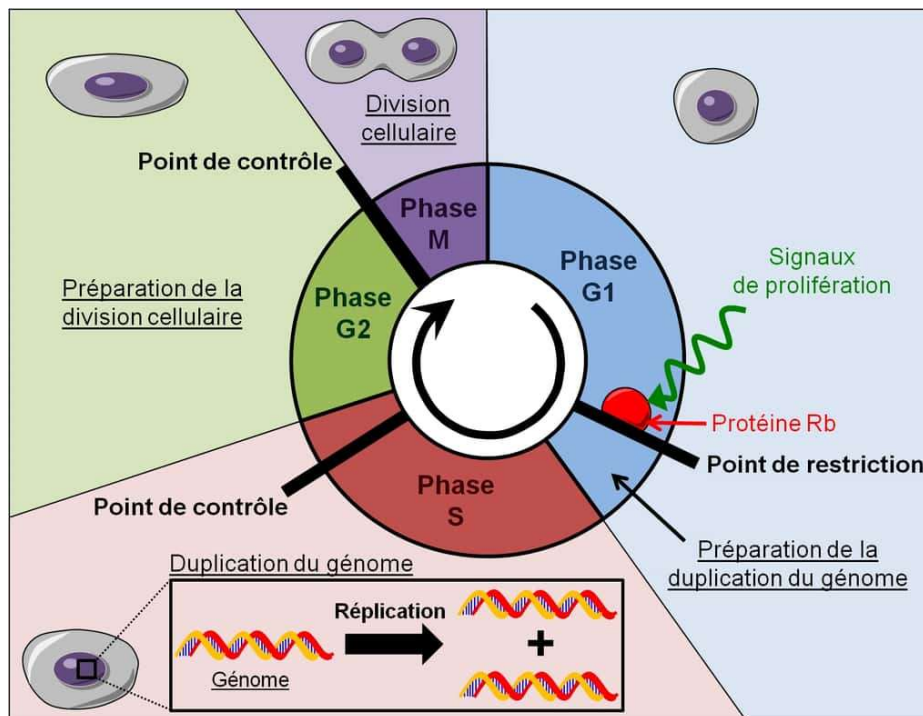


Figure 7: Cycle cellulaire (7)

L'accumulation d'erreurs dans le matériel génétique peut donner par la suite des cellules avec les capacités des cellules dites cancéreuses et aboutir, donc, à un phénomène de cancérisation. Cela se produit en général quand une dizaine de mutations ont eu lieu. Ce processus s'étend en général sur une dizaine d'années (7).

Les altérations génétiques peuvent être de plusieurs natures, on retrouve, tout d'abord, des mutations de l'ADN. Il peut s'agir de polymorphismes, de remaniements de petite taille, comme des insertions ou des délétions de plusieurs nucléotides et enfin, des remaniements génétiques de grande taille, correspondant à des délétions d'exons ou de gènes entiers (9).

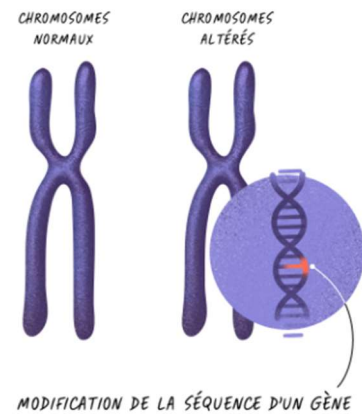


Figure 8: Mutation de l'ADN (8)

Les autres altérations génétiques que l'on peut retrouver sont les translocations de parties de chromosomes, voire la délétion ou insertion d'une partie de chromosome sur un autre, ou encore l'amplification de gènes sur un chromosome, c'est-à-dire l'augmentation du nombre de copies du gène (9).

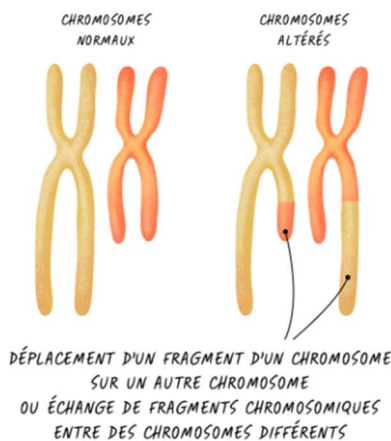


Figure 9: Translocation (8)

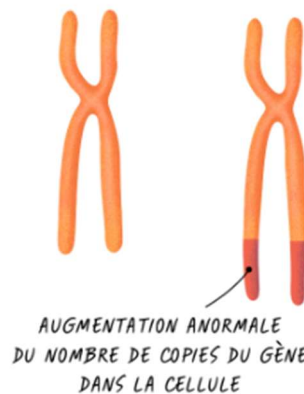


Figure 10: amplification de gène (8)

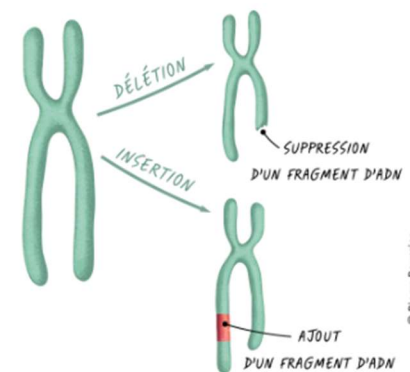


Figure 11: Délétion ou insertion (8)

Avec les avancées dans le domaine de l'oncologie, des gènes jouant un rôle dans l'apparition de cancers, ont été identifiés. On retrouve des « oncogènes », des gènes « suppresseurs de tumeur » ou encore, des gènes de réparation de l'ADN (9).

Les altérations génétiques touchent en général des cellules propres à un tissu, c'est-à-dire les cellules somatiques. La cellule va continuer ses cycles cellulaires et transmettre les mutations aux cellules-filles. Ces mutations seront alors présentes dans toutes les cellules issues de ce clone muté, à la différence des cellules saines. Ces mutations sont dites acquises et ne peuvent pas se transmettre à la descendance(7) (9).

Il existe pourtant des altérations qui peuvent se retrouver dans le patrimoine génétique de toutes les cellules d'une personne, il s'agit de mutations dans ce cas, constitutionnelles. Ces mutations sont donc présentes dans les cellules saines et prédisposent au développement d'un cancer. Dans ce cas, les altérations génétiques peuvent se transmettre à la descendance. Pour accompagner les patients dans ces situations, il existe des consultations d'oncogénétique pour essayer de repérer la présence de ces gènes. A l'heure actuelle, nous comptons plus de 80 gènes de prédispositions identifiés, comme par exemple, les gènes BRCA-1 et 2 impliqués dans la survenue de nombreux cancers du sein et de l'ovaire (9).

Ces altérations génétiques surviennent après des agressions répétées de l'ADN. Elles peuvent être en lien avec le vieillissement, elles peuvent venir d'expositions externes, comme le tabac, l'alcool, les UV, ou encore les produits chimiques. Elles peuvent, aussi, survenir sans réelle explication, au hasard(9).

Mais, l'altération du génome n'est pas le seul évènement impliqué dans la cancérogenèse. L'épigénétique et la modification du micro-environnement ont aussi un impact non négligeable dans ce phénomène.

### c) *Micro-environnement cellulaire*

Après avoir décrit les capacités des cellules tumorales et les altérations génétiques et épigénétiques, un point sur le lien entre la tumeur et son micro-environnement est essentiel.

Le micro-environnement concerne les cellules qui entourent la tumeur (10).

On y retrouve des fibroblastes, des cellules vasculaires et des cellules immunitaires. Les fibroblastes, par la synthèse de facteurs de croissance, vont stimuler la prolifération cellulaire. Les cellules vasculaires vont former les vaisseaux sanguins afin d'acheminer, par exemple, de l'oxygène ou encore des nutriments. Enfin, les cellules immunitaires jouent un rôle crucial, puisqu'elles vont soit reconnaître les cellules tumorales et les détruire, donc éliminer le cancer, ou, au contraire, elles peuvent, le favoriser en ne s'attaquant pas à ces cellules anormales. C'est le concept d'immunosurveillance antitumorale qui est plus récemment complété par la théorie des 3<sup>E</sup> de R. Schreiber (10). Nous développerons ce principe dans la partie dédiée à l'immunothérapie.

Tous les éléments décrits précédemment concernent les cancers en général. Nous allons, à présent, nous recentrer sur le cancer qui intéresse plus particulièrement cette thèse, le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

## B. Cancer bronchique

### 1. Généralités

#### a) Rappel poumon

Les poumons constituent l'arbre respiratoire. Ils se situent dans le thorax et sont protégés par les côtes (11).

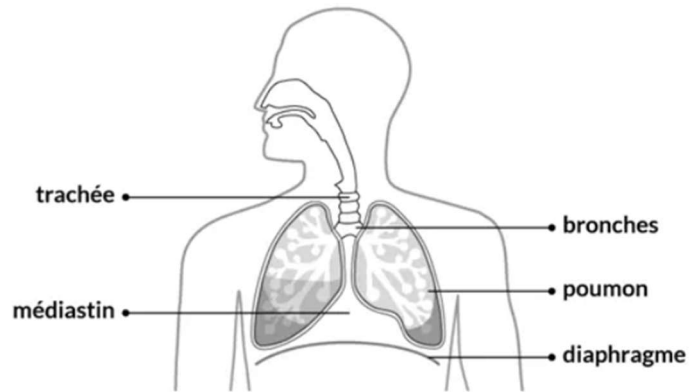
Au centre, se trouve le médiastin, contenant notamment le cœur.

Le poumon droit se segmente en 3 lobes et le poumon gauche en 2 lobes.

Sous les poumons se trouve le diaphragme, le muscle, qui va aider les mouvements de respiration.

Les poumons sont recouverts d'une membrane de protection, en feuillets, appelée la plèvre(12).

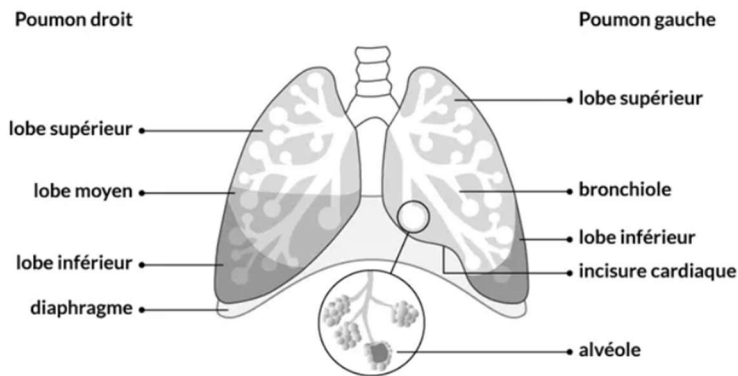
#### Emplacement des poumons



© Société canadienne du cancer

Figure 12: Schéma de l'emplacement des poumons (12)

#### Structure des poumons



© Société canadienne du cancer

Schéma de la structure des poumons

Figure 13: Schéma de la structure des poumons (12)

La trachée permet d'acheminer l'air jusqu'aux poumons en passant par les bronches. Dans les poumons, les bronches se séparent en ramifications de plus en plus petites en passant par les bronchioles (ont pénétré les lobules), jusqu'à arriver aux alvéoles organisées en sacs alvéolaires, regroupés en lobules pulmonaires.(12)

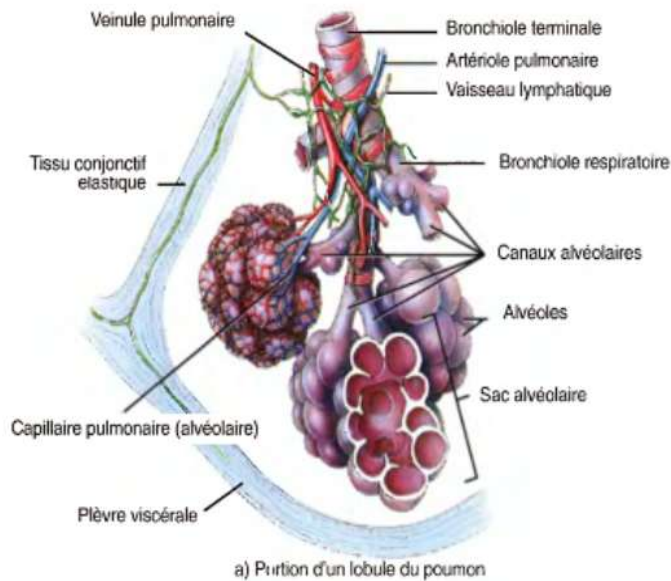
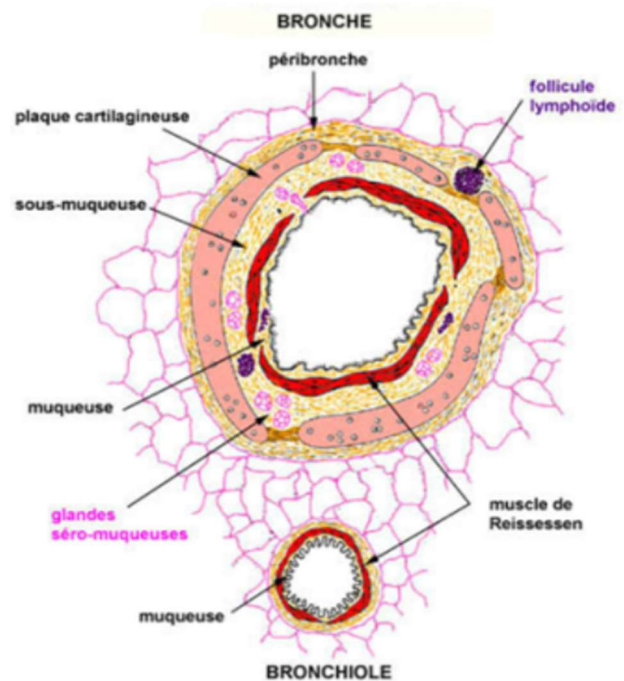


Figure 14: Schéma d'un lobule pulmonaire (13)

Les alvéoles sont des petits sacs, qui vont permettre les échanges de gaz. Ils sont entourés de nombreux capillaires sanguins et de vaisseaux lymphatiques(13).

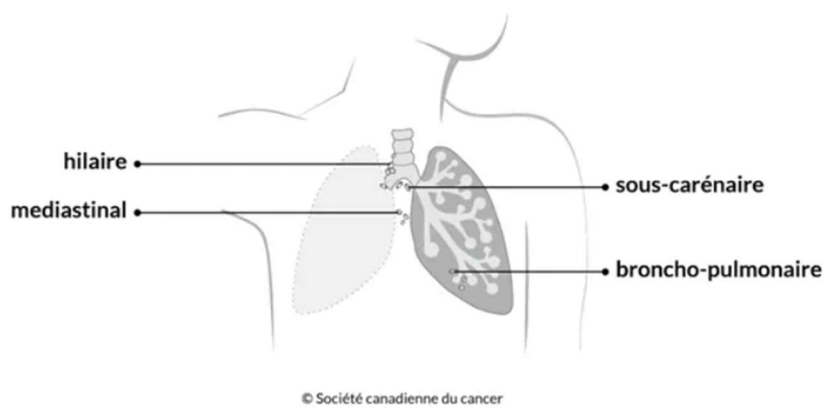
Figure 15: Schéma d'une coupe de bronche et bronchiole (13)



Dans les bronches, nous retrouvons des glandes et du cartilage contrairement aux bronchioles qui n'en ont pas (12). La lumière de ces canaux est étoilée et se rétrécit de plus en plus, selon la profondeur dans le poumon (13).

## Ganglions lymphatiques entourant le poumon

Figure 16: Schéma des ganglions lymphatiques du poumon (12)



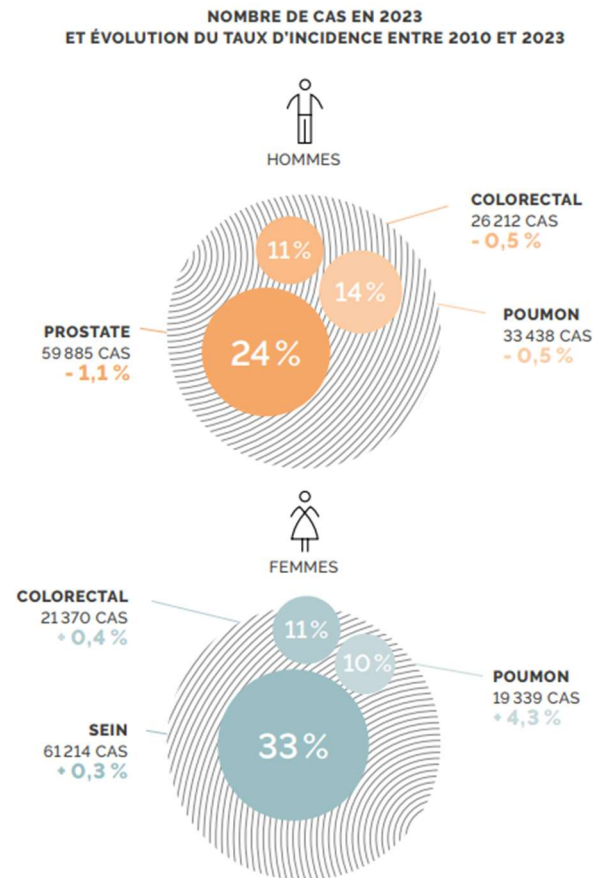
| Schéma des ganglions lymphatiques entourant le poumon

Une partie du système lymphatique est associée au poumon et permet d'évacuer le liquide produit par les poumons (12). Les groupes de ganglions sont les suivants : ganglions bronchiques, ganglions hilaires, ganglions médiastinaux et ganglions sous-carénaux.

Les poumons permettent d'apporter de l'oxygène à nos cellules et d'évacuer le dioxyde de carbone. Il permet aussi de nous protéger de substances nocives de l'air comme la fumée, les polluants et les agents pathogènes, grâce à la production de mucus. Les bronches sont d'ailleurs équipées de cils permettant de renouveler ce mucus (12).

## b) *Epidémiologie*

Les cancer bronchiques ou cancers du poumon ou encore, cancers bronchopulmonaires sont des cancers qui se développent à partir de cellules bronchiques ou de cellules tapissant les alvéoles pulmonaires.



À noter : pour la prostate, les dernières données disponibles datent de 2018.

*Figure 17 : Nombre de cas des 3 cancers les plus représentés chez l'homme et la femme en 2023 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023 (2)*

Ce sont des cancers qui touchent largement la population globale et se retrouvent chez les hommes et les femmes. En effet, en France, selon le Panorama des cancers 2023 de L'InCa (2), il s'agit du 2<sup>ème</sup> cancer retrouvé chez les hommes (14% des cancers chez l'homme, sont des cancers bronchiques), derrière le cancer de la prostate et du 3<sup>ème</sup> chez les femmes (10% des cancers chez la femme, sont des cancers bronchiques), derrière le cancer du sein et le cancer colorectal.

Historiquement, les hommes sont plus touchés que les femmes par les cancers bronchiques mais cet écart a tendance à se resserrer de plus en plus, si bien que, désormais, les femmes ont quasiment autant de risques de développer un cancer que les hommes (2).

Cela s'explique, notamment, par la consommation de tabac qui était largement répandue chez les hommes plus que les femmes auparavant. Puis, petit à petit les femmes ont adopté la consommation de tabac autant que les hommes et les effets s'en ressentent à présent, sur le développement de ce type de cancers. Entre 1990 et 2023, le taux d'incidence standardisé (TSM) des cancers du poumon a chuté de 0,2% chez les hommes et a augmenté de 5% chez les femmes. Il s'agit de la localisation de cancer qui détient la plus grande hausse d'incidence chez la femme parmi toutes les autres localisations de cancer qui voient leur taux d'incidence s'élever (2).



### CHEZ L'HOMME

#### LOCALISATIONS DONT L'INCIDENCE BAISSE

Localisation	Nombre de nouveaux cas			Variation annuelle moyenne des TSM sur la période
	1990	1990-2023	Évolution	1990-2023
Lèvres, bouche, pharynx	13 292	9 810	-26 %	- 2,6 %
Colorectal	16 457	26 212	59 %	- 0,3 %
Poumon	19 506	33 438	71 %	- 0,2 %

Figure 18 : Evolution du taux d'incidence de certains cancers chez l'homme selon leur localisation (2)



### CHEZ LA FEMME

#### LOCALISATIONS DONT L'INCIDENCE BAISSE

Localisation	Nombre de nouveaux cas			Variation annuelle moyenne des TSM sur la période
	1990	1990-2023	Évolution	1990-2023
Col de l'utérus	3 969	3 159	-20 %	-1,4 %

#### LOCALISATIONS DONT L'INCIDENCE AUGMENTE OU SE STABILISE

Localisation	Nombre de nouveaux cas			Variation annuelle moyenne des TSM sur la période
	1990	1990-2023	Évolution	1990-2023
Lèvres, bouche, pharynx	1 587	4 072	157 %	+ 1,6 %
Colorectal	13 897	21 370	54 %	+ 0,2 %
Pancréas	1 617	7 668	374 %	+ 3,3 %
Poumon	2 547	19 339	659 %	+ 5,0 %
Mélanome de la peau	2 590	8 813	240 %	+ 2,6 %
Sein	29 934	61 214	104 %	+ 0,9 %
Foie	567	2784	391 %	+ 3,2 %

Figure 19 : Evolution du taux d'incidence de certains cancers chez la femme selon leur localisation (2)

Les cancers bronchiques sont des cancers souvent diagnostiqués à un âge médian de 68 ans pour les hommes et un peu plus tôt pour les femmes, 66 ans. Ils sont aussi, malheureusement, découverts à des stades avancés et donc rendent plus difficile leur guérison.

C'est pourquoi ils font partie des cancers à mauvais pronostic, c'est-à-dire que le taux de survie à 5 ans reste faible. Nous pouvons constater que le taux de survie à 5 ans pour les cancers du poumon diagnostiqués entre 1990 et 2015 est de 20%. Nous pouvons donc dire que 20% des personnes ayant été diagnostiquées comme atteintes de ce type de cancer survivent 5 ans après cette annonce. Tandis que les autres décèdent avant 5 ans.

Aussi, ces cancers sont considérés comme les deuxièmes cancers de plus mauvais pronostic derrière les cancers du système nerveux central. Plus en détail, les femmes semblent avoir un meilleur taux de survie à 5 ans que les hommes, puisqu'il serait de 24% contre 18% pour les hommes.

#### QUELS SONT LES CANCERS DE MAUVAIS PRONOSTIC ?

Certains cancers sont dits « de mauvais pronostic » : poumon, pancréas, œsophage, foie, système nerveux central, leucémies aiguës myéloïdes, ovaire, estomac... Pour eux, et malgré les progrès de la recherche, le taux de survie à 5 ans reste plus faible.

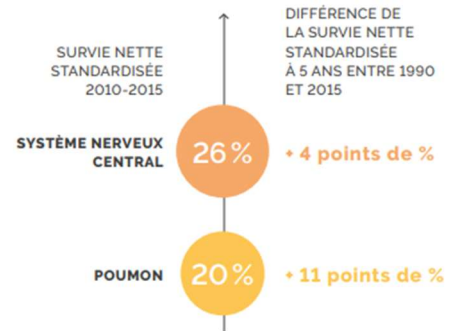


Figure 20 : Pronostique de survie du cancer du poumon. (2)

#### 1<sup>re</sup> CAUSE DE DÉCÈS PAR CANCER EN FRANCE

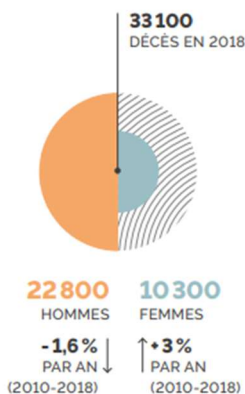


Figure 21 : Cancer du poumon, 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer en France (2)

Ils sont la première cause de décès par cancer en France.

En 2017, environ 169 718 personnes ont été touchées par un cancer du poumon et en 2018, 33 100 personnes seraient décédées de leur cancer du poumon (2).

Les cancers bronchiques sont une préoccupation en France mais aussi dans le monde. D'après l'OMS (Organisation mondiale de la santé)(14), ils touchent beaucoup de personnes dans la population puisqu'ils sont la principale cause de mortalité par cancer.

En effet, selon la base de données GLOBOCAN 2020 alimentée par le Centre national de recherche sur le cancer (CIRC), ils auraient causé 1,8 millions (18%) de décès par cancer en 2020 (14).

Il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur pour la France comme dans le Monde.

Si nous nous mettons à l'échelle de notre région, Les Hauts de France, voici les données de 2021 que l'ARS nous met à disposition (15) :

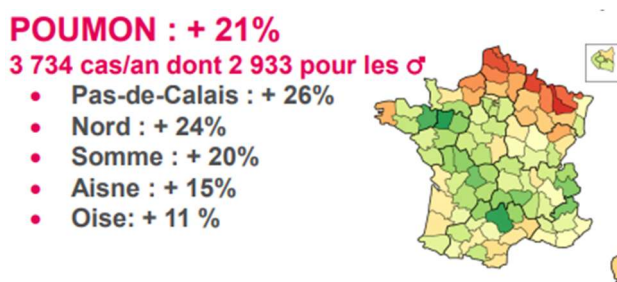


Figure 22 : Carte de l'incidence des cancers bronchiques en France (15)

L'incidence en Hauts de France est plus élevée par rapport à la moyenne nationale.

Les habitants des Hauts de France ont 21% de risque en plus d'avoir un cancer du poumon que les autres habitants en France.

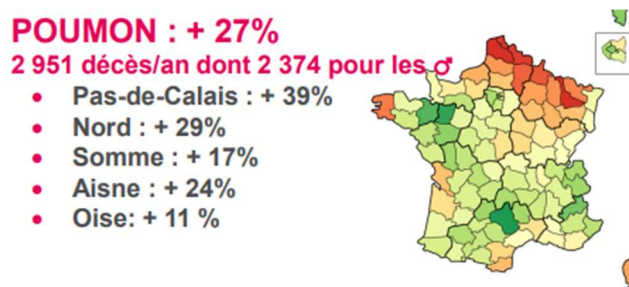


Figure 23 : Carte des décès causés par les cancers bronchiques en France (15)

La mortalité en Hauts de France est supérieure par rapport à la moyenne nationale

Nous pouvons, aussi, remarquer qu'il y a 27 % de personnes en plus qui décèdent d'un cancer bronchique en Hauts de France qu'en général en France.

**DES LOCALISATIONS POUR LESQUELLES LA RÉGION PRÉSENTE DES DONNÉES DE SOUS-INCIDENCE ET/OU SOUS-MORTALITÉ**

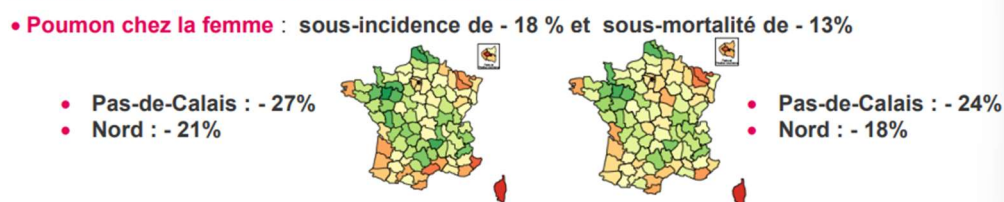


Figure 24 : Carte de sous-incidence et sous-mortalité concernant les cancers bronchiques en France (15)

Il y a, tout de même, une sous mortalité et une sous incidence chez les femmes concernant le cancer du poumon en Hauts de France.

## 2. Symptômes

Les symptômes d'un cancer bronchique ne sont pas spécifiques de cette maladie.

Nous pouvons retrouver les symptômes suivants (16) :

- Toux
- Hémoptysie
- Dyspnée, essoufflement (apparition ou aggravation, sans problèmes cardiaques)
- Bronchites ou pneumonies à répétition
- Douleurs aiguës ou chroniques (abdominales, dans l'épaule)
- Fatigue inhabituelle et persistante
- Perte d'appétit et perte de poids

Moins fréquemment, nous pouvons retrouver :

- Une modification de la voix ou une extinction de voix persistante liée à une compression d'un nerf. (Avec parfois des troubles de la déglutition.)
- Une respiration sifflante due à la compression de la trachée ou des grosses bronches.
- Des douleurs thoraciques
- Un œdème de la face et du cou, des maux de tête, des veines apparentes sur la partie supérieure de thorax à cause d'une compression de la veine cave supérieure qui normalement draine le sang du haut du corps. C'est le syndrome cave supérieur.
- Des névralgies cervicobrachiales associées à un syndrome de Claude-Bernard Horner. Il s'agit d'une perturbation des fibres nerveuses reliant le cerveau à l'œil et provoquant un myosis et une ptose palpébrale avec une hyper sudation. Cela peut orienter vers une tumeur de l'apex, c'est-à-dire le sommet du poumon
- Syndromes paranéoplasiques. Ce sont des symptômes qui ne sont pas en lien avec l'organe atteint par la tumeur. Nous pouvons retrouver :
  - Une rétention d'eau avec une hyponatrémie, à cause d'un excès d'hormones antidiurétiques. C'est le syndrome de Schwartz-Bartter
  - Des troubles psychiques, une hypertension artérielle et une prise de poids en lien avec une hyper sécrétion de glucocorticoïdes. C'est le syndrome de Cushing
  - Une perte d'équilibre et des mouvements perturbés des bras et des jambes dus à une atteinte nerveuse. C'est la neuropathie de Denny-Brown
  - Une myasthénie dans les jambes et surtout dans les bras
  - Une hypercalcémie avec notamment des douleurs abdominales, une bouche sèche et des urines abondantes.
  - Une augmentation du volume du bout des doigts et des ongles (doigts en baguettes de tambour et ongles en verre de montre. C'est de l'Hippocratisme. Cela signe une insuffisance cardiaque.

En cas de métastases, nous pouvons retrouver les symptômes suivants selon les organes touchés :

- Douleurs osseuses (métastase osseuse)
- Maux de tête, nausées, vomissements, crises d'épilepsie, confusion mentale, troubles de la parole et de l'équilibre (métastase cérébrale)
- Ictère (métastase hépatique)

### 3. Classification et types des cancer bronchiques

Pour prendre en charge au mieux les cancers bronchiques il est nécessaire de déterminer leur classification TNM, de bien les identifier sur le plan histologique et sur le plan moléculaire. Effectivement cette étape est cruciale bien que les cancers bronchiques prennent naissance dans la même localisation, leurs caractéristiques dans ces domaines les rendent très différents et nous font donc parler de « cancers bronchiques » et non de « cancer bronchique ». En effet, la prise en charge et le pronostic peuvent totalement changer selon la classification et le type de cancer.

#### a) Classification TNM

La classification TNM en est à sa 8<sup>ème</sup> édition publiée en 2016 par l'IASLC (International association for the study of lung cancer) (17). Une 9<sup>ème</sup> édition serait en étude.

Cette classification permet de décrire :

- La taille de la tumeur avec la lettre « T ». Selon le stade du cancer, il peut s'étendre aux tissus et organes voisins comme la plèvre ou le péricarde.
- L'atteinte ganglionnaire avec la lettre « N ». C'est observé lorsque les cellules tumorales se sont logées dans les ganglions lymphatiques en empruntant les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour se déplacer. C'est la dissémination. C'est très redouté car cela augmente le risque de développement de métastases à d'autres endroits du corps comme dans le cerveau, les os et le foie, particulièrement retrouvées dans les cancers bronchiques.
- L'évolution métastatique avec le « M ».

L'annexe 1 reprend cette 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM.

Grâce à ce tableau, il est possible de déterminer le stade du cancer.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 25 : Classification TNM (8<sup>ème</sup> édition), stades de cancer (17)

## b) Classification histologique

Les cancers broncho pulmonaires, comme dit précédemment, prennent naissance du dysfonctionnement d'une cellule bronchique ou alvéolaire.

Histologiquement parlant, nous pouvons retrouver 2 principaux types de cancers bronchiques (18,19):

- Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)
- Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

Ces deux grandes familles sont distinguées grâce à une analyse histologique de la biopsie présentée à l'anatomopathologiste. Il est important de différencier ces deux types de cancers bronchiques selon la taille des cellules tumorales car en découle une prise en charge différente.

Les cancers bronchiques non à petites cellules représentent 85 % des cancers bronchiques et sont divisés en 3 sous-groupes :

- Les adénocarcinomes dans 60% des cas qui se développent le plus souvent en périphérie des poumons.
- Les carcinomes épidermoïdes dans 30% des cas, le plus souvent à partir de cellules dans les grosses bronches de la partie centrale du poumon.
- Les Carcinomes à grandes cellules et NOS (not otherwise specified) dans 10% des cas qui peuvent prendre naissance partout dans le poumon.

Les cancers bronchiques à petites cellules se retrouvent dans 15% des cas

La tumeur originale d'une cellule bronchique peut se développer et certaines cellules tumorales peuvent rejoindre la circulation sanguine. Elles peuvent ainsi se déplacer et s'ancrer à un autre endroit du corps. Cela s'appelle la dissémination et les cellules délocalisées de l'origine primaire de croissance tumorale s'appellent les métastases (20).

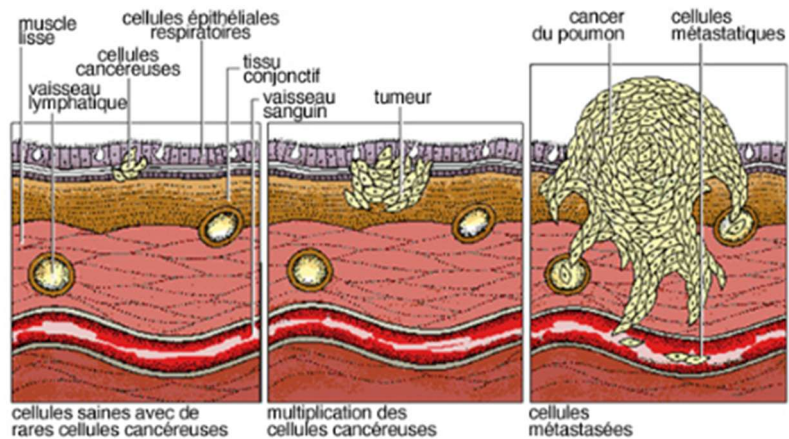


Figure 26 : Schéma de la dissémination selon Info cancer (19)

Lors de la biopsie d'une métastase il est possible de déterminer l'origine primaire grâce à l'histologie des cellules entre autres(19).

### c) Classification selon la biologie moléculaire

Sur le plan moléculaire, les cancers bronchiques sont aussi classés. Cela se base sur leurs anomalies génétiques. Le séquençage de l'ADN des cellules tumorales permet de suivre la progression maligne de la tumeur. Cela permet aussi d'orienter le choix à propos de la stratégie thérapeutique à mettre en place avec, notamment, une prédiction de la réponse à certains traitements.

Ces recherches se font à partir de biopsies tumorales. Sinon ils peuvent se réaliser via de ADN tumoral circulant (21).

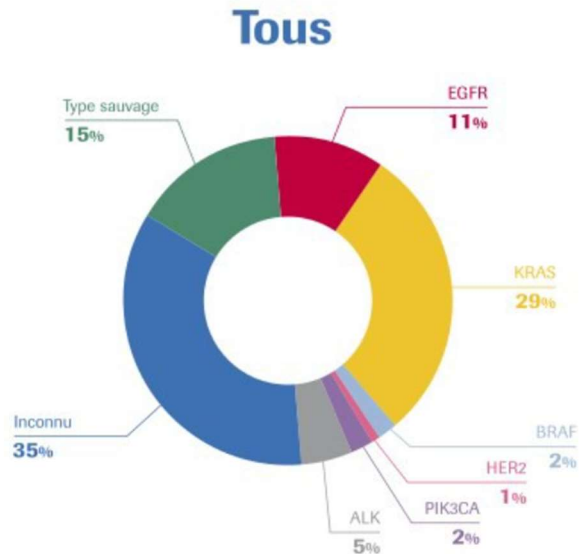


Figure 27: Répartition des anomalies génétiques dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés (20)

Depuis plusieurs années, ces examens de génétique oncologique, permettent de caractériser plus précisément des types de cancer qui surexpriment ou pas des oncogènes.

Concernant les cancers bronchiques, les altérations les plus recherchées sont celles concernant EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PIK3CA et ALK (21).

Nous ne pouvons donc pas parler du cancer bronchique mais des cancers bronchiques. Et, plus encore, nous pouvons parler d'un type de cancer bronchique chez un individu pouvant évoluer vers un autre, au cours de la prise en charge.

Voici deux exemples de répartitions différentes des anomalies moléculaires dans le cancer bronchique non à petites cellules avancé.

### N'ayant jamais fumé

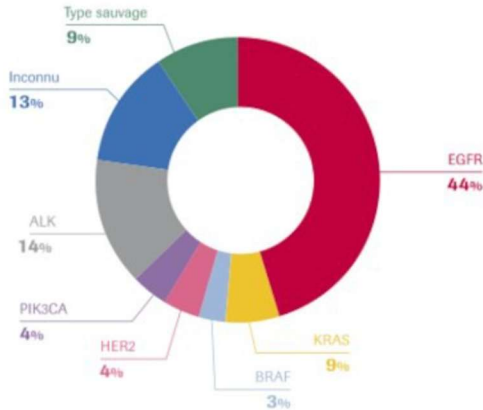


Figure 29: Altérations génétiques chez les non-fumeurs ayant un CBNPC avancé, selon Roche Pro

### Femmes

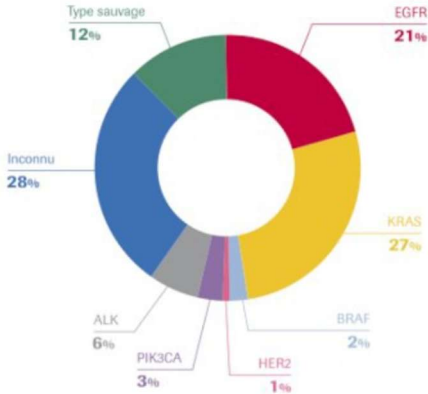


Figure 28: Altérations génétiques chez la femme ayant un CBNPC avancé (20)

D'après Roche Pro (21), 50% des CBNPC avancés présentent une anomalie génétique qui conditionne la prise en charge. Il y a des cas où un oncogène muté est essentiel à la prolifération de la tumeur, on parle alors d'addiction oncogénique. Les thérapies ciblées peuvent être envisagées pour court-circuiter le développement tumoral.

## 4. Diagnostique

L'étape diagnostique est extrêmement importante car c'est elle qui permet de bien caractériser le cancer, en partie d'après toutes les informations que nous avons détaillées précédemment.

Premièrement, d'après l'Institut National du Cancer (20), il y a l'examen clinique avec le repérage des symptômes évocateurs, l'identification de facteurs de risque, les antécédents et les traitements en cours.

Lors de cet examen, le médecin peut aussi évaluer l'état général du patient avec, par exemple, des échelles d'autonomie ou de performance telles que, l'indice de Karnofsky ou l'échelle de l'OMS (10).

### ÉVALUATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL D'APRÈS KARNOFSKY

DÉFINITION ET CRITÈRES DES NIVEAUX
100 % : Normal ; pas de plaintes ; activité intense possible
90 % : Capable d'avoir une activité normale ; les symptômes ou les signes de la maladie sont minimes
80 % : Capable d'avoir une activité normale, mais avec effort ; présence de symptômes de la maladie
70 % : Incapable d'avoir une activité normale ou un travail actif, mais autonome
60 % : À besoin d'une assistance occasionnelle, mais capable d'assurer la majorité de ses besoins
50 % : À besoin d'une assistance et de soins médicaux fréquents
40 % : Non autonome, a besoin d'assistance permanente et de soins spéciaux
30 % : Grabataire, l'hospitalisation est indiquée, mais il n'y a pas de danger de mort imminente
20 % : Grand malade, des soins intensifs en milieu hospitalier s'imposent
10 % : Moribond
0 % : Décédé

Figure 30 : Indice de Karnofsky (10)

### ECHELLE DE L'OMS

DÉFINITION ET CRITÈRES DES NIVEAUX
0 : activité normale sans restriction
1 : activité restreinte pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2 : ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4 : le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.
5 : décès

Figure 31: Echelle de l'OMS d'après Info Cancer (10)

D'après les éléments recueillis, le médecin peut demander des examens complémentaires pour préciser ou écarter un diagnostic.

Il est ensuite nécessaire de passer des examens d'imagerie afin de détecter la présence d'une anomalie dans les tissus.

Une radiographie du thorax peut être proposée ou un scanner thoracique. Ce dernier permet de repérer des anomalies même très petites ( $\leq 3$  mm), et permet de repérer si les ganglions lymphatiques environnants ont une augmentation de volume anormale. Ces examens sont très intéressants pour se faire une idée de la localisation et de la taille de l'anomalie mais ne permettent pas de savoir si elles sont constituées de cellules cancéreuses ou pas. Enfin, la fibroscopie bronchique permet de visualiser l'intérieur de la trachée et des bronches grâce à une caméra introduite dans la narine (1).

La biopsie est donc indiquée en cas d'anomalie détectée grâce à ces examens d'imagerie médicale. Il consiste en un prélèvement d'un échantillon de tissu à l'endroit suspect. En général, plusieurs prélèvements sont réalisés. Il peut s'agir de carottes dans certains cas. Les prélèvements sont faits soit sous endoscopie, si possible, sinon, il y a nécessité de faire une intervention chirurgicale avec envoi des prélèvements et identification pendant l'opération. Celui-ci va être analysé, après traitements et coupes, par les anatomopathologistes pour déterminer la nature des cellules présentes au niveau de l'anomalie. Il y a dans un premier temps une analyse histologique. Puis, il y a de plus en plus fréquemment une analyse biomoléculaire pour repérer les anomalies génétiques et l'expression d'oncogènes par exemple. Cela fait partie du bilan dit d'extension(1).

Parmi les bilans d'extension, qui permettent d'avoir une vue d'ensemble sur la situation du patient, on retrouve le scanner ou TDM (tomodensitométrie) thoraco-abdomino-pelvien injecté. Cet examen permet de visualiser les organes du tronc, c'est-à-dire les poumons, le médiastin (cœur, œsophage, trachée, bronches souches) le foie, la rate, le pancréas, le tube digestif et les organes pelviens. Il permet de voir aussi les ganglions lymphatiques et grâce à l'injection du produit de contraste iodé, il permet de mieux visualiser les vaisseaux sanguins. Cette exploration permet de vérifier s'il y a des métastases qui sont déjà présentes(1).

Le staging ganglionnaire permet de contrôler l'atteinte ganglionnaire par des cellules malignes. Cela est réalisé grâce à des images TDM couplé à un TEP (tomographie à émission de positons) scan. Avec l'injection d'un produit radioactif qui va s'accumuler au niveau des cellules cancéreuses du fait de leur hypermétabolisme, cela permet de visualiser les endroits de forte concentration du produit inhabituels et reflète la présence de celles-ci. Il faudra par ailleurs une confirmation anatomopathologique à la suite d'un prélèvement à l'endroit suspecté. C'est un bilan intéressant car il permet, entre autres, de bien préciser la caractérisation TNM, il permet de prendre des décisions d'exérèse chirurgicale ou encore de stratégie médicamenteuse(1).

Pour repérer les métastases au niveau cérébral, il est nécessaire de réaliser un TEP scan cérébral et une IRM (imagerie à résonance magnétique) cérébrale. Rappelons, que les sites préférentiels de métastases de cancers bronchiques sont le cerveau, le foie et les os.

Il existe des bilans réalisés une fois la stratégie thérapeutique décidée. Il s'agit de bilans pré-thérapeutiques, comme le bilan pré-thérapeutique de radiographie du thorax ou encore le bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique. Ces bilans sont bien décrits dans le référentiel Rhône Alpes du cancer bronchique non à petites cellules de 2024 (1).

Lorsque le cancer est diagnostiqué, que la classification TNM, le stade, le type et les caractères moléculaires ont été identifiés, une prise en charge va être discutée et mise en place. Nous avons vu précédemment que l'âge médian de la découverte d'un cancer bronchique est entre 66 et 68 ans, ce qui est relativement tard. De plus, presque la moitié des cancers bronchiques sont dépistés à un stade déjà avancé, ce qui implique une prise en charge plus lourde.

C'est pourquoi un bilan pré thérapeutique est intéressant pour le patient afin d'évaluer celui-ci sur le plan clinique, cardiologique, respiratoire, nutritionnel et même gériatrique.

En effet, l'âge peut être un indicateur, mais reste très subjectif car l'état de santé et d'autonomie de la personne peut être très différent. Les notions de « fragile », « pré fragile » et « robuste » sont très intéressantes (22).

Les unités de coordination en oncogériatrie peuvent réaliser des EGS (évaluations gériatriques standardisées) avec notamment un questionnaire, le G8.

Ces évaluations sont fortement recommandées chez tous les patients à partir de 70 ans. Cela permet d'évaluer plus ou moins la capacité du patient à supporter des traitements lourds et d'essayer de conserver son état de santé. Il s'agit d'un vrai outil pour aider au choix de la stratégie thérapeutique qui sera proposée au patient (23).

**Questionnaire G8**  
**Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer**

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) <sup>2</sup>	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>Score total</b>		<b>/17</b>
<b>Interprétation</b>	<b>&gt; 14 = Prise en charge standard</b> <b>≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée</b>	

D'après Soubeyran P. *Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project.* JCO 2011;29:Abs9001.

Figure 32 : Questionnaire G8 (22)

## 5. Pronostics

Ces chiffres donnent un aperçu très approximatif des taux de survie, souvent 5 ans après le diagnostic du cancer. Ils ne prennent pas en compte les facteurs individuels des patients ni les nouvelles avancées récentes en oncologie notamment avec les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Ils sont donc à interpréter avec du recul, toutefois, ils permettent de réfléchir sur la prise en charge la plus adaptée et permettent de mesurer l'efficacité et le bénéfice rendu par une molécule.

Le tableau suivant reprend les chiffres de L'IASLC Lung Cancer Staging Project (17). Ils n'ont pas fait de mise à jour plus récente.

Stade	Données	Classification TNM	Espérance de vie à 5 ans en %
<b>IA1</b>		T1a(mi) N0 M0 T1a N0 M0	92
<b>IA2</b>		T1b N0 M0	83
<b>IA3</b>		T1c N0 M0	77
<b>IB</b>		T2a N0 M0	68
<b>IIA</b>		T2b N0 M0	60
<b>IIB</b>		T1,2 N1 M0 T3 N0 M0	53
<b>IIIA</b>		T1,2 N2, M0 T3 N1 M0 T4 N0,1 M0	36
<b>IIIB</b>		T1,2 N3 M0 T3,4 N2 M0	26
<b>IIIC</b>		T3,4 N 3 M0	13
<b>IVA</b>		Tout M1a Tout M1b	10
<b>IVB</b>		Tout M1c	0

Tableau 1 : Tableau du taux de survie à 5 ans en fonction du stade de Cancer bronchique (17)

## 6. Dépistage

Actuellement, il n'y a pas de campagnes de dépistage du cancer du poumon encore établies. Toutefois, plusieurs études s'intéressent à l'intérêt d'un scanner thoracique faible dose pour le dépistage des cancers bronchopulmonaires chez les fumeurs et anciens fumeurs. Le déploiement de cette stratégie de dépistage pourrait aider à dépister plus précocement ce type de cancers et permettrait de réduire la mortalité. Cependant, des questions de cancers radio-induits, de surdiagnostics ou encore l'organisation médico-économique restent à développer (2).

## 7. Facteurs influençant le développement des cancers bronchiques

### a) Facteurs de risques

Nous savons que le cancer est une maladie multifactorielle. En général, il n'y a pas de facteurs de risques spécifiques à un cancer mais il y a certaines situations qui augmentent considérablement les risques de développer un cancer bronchique.

Pour reprendre plus largement les facteurs de risque de développement de cancers en général, nous pouvons voir, dans un premier temps, que le tabac, l'alcool et l'alimentation déséquilibrée sont les 3 principaux facteurs impliqués dans le développement de cancers (2).

Concernant le cancer bronchique, nous développerons ici des facteurs extrinsèques (24).

#### LES 4 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

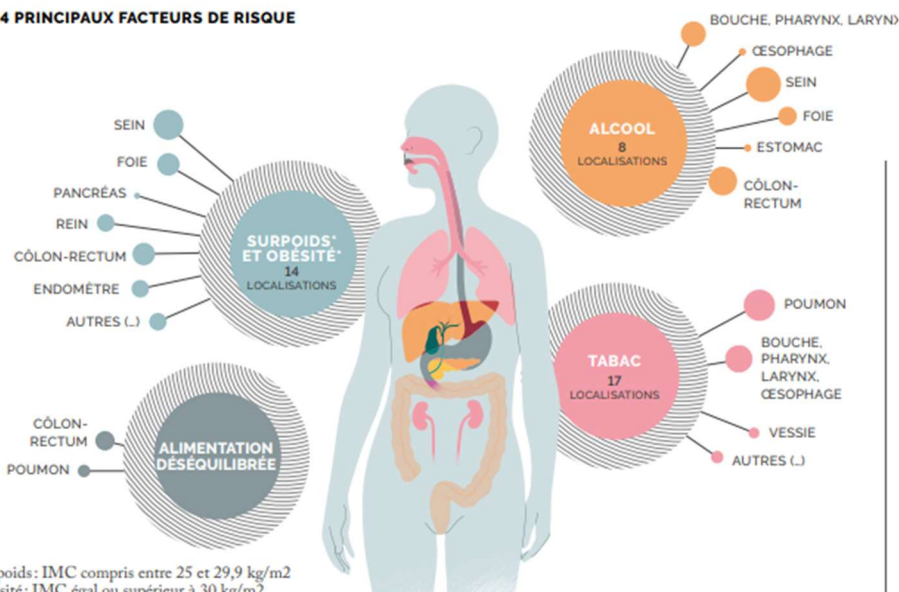


Figure 34: Principaux facteurs de risques impliqués dans le développement de cancers selon leur localisation

#### 40 % DES CANCERS PEUVENT ÊTRE ÉVITÉS

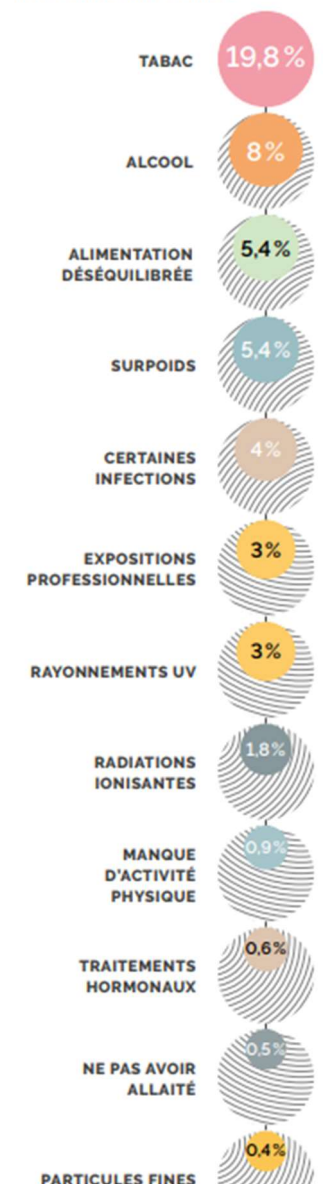


Figure 33: Proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risques

Sur la figure 37, nous pouvons remarquer que le cancer du poumon est en lien avec 2 des 4 principaux facteurs de risque. Il est le premier cancer lié au tabac et le deuxième lié au déséquilibre alimentaire (2).

Nous retrouvons, donc, en première position le tabagisme actif et passif. 80 % des cancers bronchiques sont provoqués, entre autres, par le tabac sous n'importe laquelle de ses formes (cigarettes, cigares, cannabis ...).

Il y a également les expositions professionnelles comme l'exposition à l'amiante, qui est l'une des causes professionnelles de cancer bronchique les plus reconnues.

Cela concernerait, pour les domaines les plus exposés, la construction navale, la construction en général, le secteur du textile, de l'isolation ou encore, la réparation automobile. Le risque de cancer bronchique est augmenté à cause de dommages oxydatif, délétions de l'ADN et d'altérations génétiques somatiques.

Une autre source favorisant l'apparition des cancers bronchiques serait les gaz d'échappement diesel, exposant les métiers du camionnage. Dans une moindre mesure, les métiers dans l'extraction de charbon, le ramonage de cheminées ou encore les peintres ont plus de risques de développer ce type de cancers. Parmi les composés ayant un lien avec l'apparition de cancer bronchique, nous pouvons retrouver, par exemple, le béryllium, le cadmium, le chrome, la silice, le formaldéhyde, le nickel ou encore la poussière de métaux durs.

La pollution environnementale joue un rôle dans l'augmentation de l'incidence des cancers bronchiques. L'étude ESCAPE (25), montre qu'il y a un risque relatif de 1,22 avec un intervalle de confiance à 95%, de développer un cancer bronchique s'il y a une exposition aux particules fines (diamètre aérodynamique médian < 2,5 µm) dans l'air ambiant. L'arsenic et l'exposition au radon sont aussi mis en cause (24).

Les antécédents de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) auraient aussi un lien avec le développement de cancers bronchiques. Le remodelage de la matrice et la réparation des cellules pulmonaires seraient impliqués dans le processus de carcinogenèse ainsi que des variations génétiques présentes chez les patients BPCO, qui les rendraient plus vulnérables.

Ce qui est important de concevoir et le fait que la plupart de ces agents sont synergiques. Lorsqu'ils sont cumulés, leur impact est multiplié en comparaison à leur effet individuel. Cela est surtout décrit dès lors qu'il y a une exposition au tabac.

L'alimentation joue aussi un rôle dans l'apparition de cancers bronchiques, l'apport de vitamine E dans la prévention du cancer bronchique n'est pas recommandé. Un apport de 20 mg de Bêta-carotènes par jour chez des hommes fumeurs aurait montré une plus grande incidence de cancer bronchique et avec une plus grande mortalité globale (24).

## *b) Facteurs protecteurs et prévention*

Dans les cancers en général, on peut avoir un mode de vie qui serait plutôt protecteur face au risque de développer un cancer. Ces actions n'empêchent pas qu'un cancer survienne mais limitent efficacement la survenue de ceux-ci.

Il est donc conseillé d'éviter de consommer du tabac, et mieux, d'arrêter. Il faut suivre les recommandations de consommation d'alcool, et les recommandations nutritionnelles. Avoir une alimentation équilibrée et limiter la sédentarité en pratiquant une activité physique adaptée, vont jouer sur le surpoids et l'obésité. Cela va donc écarter les risques liés à l'obésité.

Plus particulièrement, concernant le cancer bronchique, la consommation de fruits et légumes chez les fumeurs est en lien avec une diminution du risque de cancers du poumon. Cela aurait des effets sur l'épigénétique et impliquerait les miARN. Ils s'exprimeraient différemment en fonction de la consommation de fruits plus riches ou plus pauvres en quercétine (24).

c) *Tableau récapitulatif des particularités du CBNPC.*

<b>Particularités du cancer bronchique non à petites cellules</b>	
<b>Epidémiologie</b>	<p>85 % des cancers bronchiques dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 60 % sont des Adénocarcinomes</li> <li>▪ 30% sont des cancers épidermoïdes</li> <li>▪ 10 % sont des CBNPC NOS</li> </ul>
<b>Pronostics</b>	<p>Les chiffres de l'analyse COLONNA en 2016 montrent la survie globale à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adénocarcinome : 18 %</li> <li>▪ Carcinome Epidermoïde : 20%</li> <li>▪ CBNPC NOS : 10 %</li> </ul>
<b>Histologie</b>	<p>Détermination sur biopsies par l'anatomopathologiste.</p> <p>Adénocarcinome :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depuis des cellules pulmonaires productrices de mucus, principalement sur les bords externes des poumons</li> <li>▪ Présence de glandes et/ou mucosécrétions sur coupe colorée au HES</li> <li>▪ Mucines présentes après coloration histochimique</li> <li>▪ Anticorps anti-TTF1 positif, marquage immunohistochimique</li> </ul> <p>Carcinome épidermoïde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depuis des cellules plates tapissant les bronches</li> <li>▪ Mucines absentes après coloration histochimique</li> <li>▪ Présence de ponts d'union ou de kératine sur coupe colorée au HES</li> <li>▪ Anticorps anti-P40 positif et anticorps anti-TTF1 positif, marquage immunohistochimique</li> </ul> <p>Carcinome Malpighien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depuis des cellules qui font partie des muqueuses Malpighiennes</li> <li>▪ Mucines absentes après coloration histochimique</li> <li>▪ Anticorps anti-P40 positif, marquage immunohistochimique</li> </ul> <p>Carcinome non à petites cellules NOS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depuis des cellules non identifiables morphologiquement à la coloration classique</li> <li>▪ Mucines absentes après coloration histochimique</li> <li>▪ Pas d'anticorps anti-TTF1 ni anti-P40</li> </ul> <p>Histologies particulières :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carcinomes sarcomatoïdes</li> <li>▪ Tumeurs SMARCA4 déficientes</li> <li>▪ Carcinomes NUT</li> </ul>
<b>Biologie moléculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 : recherche de l'expression de PD-L1 systématique pour tous les CBNPC de stade avancé (stade II) ou métastatique</li> <li>• EGFR, ALK, ROS1 : recherche de ces anomalies moléculaires en première intention, systématique dans certaines indications, comme, pour les patients ne relevant pas d'un traitement locorégional, en cas d'adénocarcinome et NOS, en cas de cancer épidermoïde chez les patients ayant fumé moins de 100 cigarettes au total, petits fumeurs, moins de 15 paquets années, ou les ex-fumeurs ayant arrêté depuis 10 ans...</li> <li>• C-Met (exon 14), HER2, KRAS, BRAF : recherche de ces anomalies plutôt en deuxième ligne. Cela dépend des situations des patients</li> </ul>

Tableau 2 : *Tableau récapitulatif des particularités du CBNPC (1), (26), (4), (19)*

#### d) *Traitements du CBNPC*

La prise en charge du CBNPC a évolué récemment grâce aux innovations dans le domaine de l'oncologie.

La prise en charge des cancers, de façon générale, est pluridisciplinaire. C'est indispensable car il s'agit de pathologies graves et qui peuvent avoir des profils très différents. Il y a énormément de facteurs à prendre en compte pour optimiser la prise en charge et cela nécessite un avis spécialiste dans tous les domaines.

Globalement, il y a plusieurs associations de traitements qui sont en général étudiées. Nous retrouvons notamment, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou encore l'immunothérapie. Comme dit précédemment, le domaine de l'oncologie est très actif au niveau de la recherche et les thérapies innovantes ainsi que des protocoles encore en essais font partie de la stratégie qui peut être proposée. Pour coordonner tout cela, une fois tous les éléments récupérés pour proposer une solution, les professionnels de santé vont se rassembler lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Finalement, les possibilités de prise en charge seront exposées au patient, avec leurs avantages et leurs inconvénients.

Il est important que le patient exprime son accord pour commencer les traitements et qu'il soit au courant des bénéfices comme des risques que peuvent engendrer les thérapeutiques.

Nous allons présenter les stratégies recommandées en France à partir du Référentiel Auvergne-Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique en 2024 (1). Nous ne détaillerons pas les cas particuliers mais nous reprendrons une partie de la prise en charge avec la mutation la plus retrouvée, c'est-à-dire la mutation de l'EGFR. Pour la deuxième mutation la plus représentée, la mutation G12C de KRAS, l'utilisation des thérapies ciblées (Sotorasib et Adagrasib) seule ou en combinaison est encore en cours. Globalement lorsque c'est possible, les thérapies ciblées sont mises en place pour essayer de contrôler la tumeur. L'immunothérapie n'a pas trop sa place dans la prise en charge de ces situations et quand elle est employée, c'est avec beaucoup de vigilance (27).

J'ai créé des schémas, en m'inspirant des paragraphes sur les recommandations de traitement et des arbres décisionnels. J'ai cherché à les simplifier pour avoir un regard plus centré sur la place des différentes approches thérapeutiques et des combinaisons possibles plutôt que sur le détail des posologies et des cycles possibles. Ils sont repris en annexe 2

### **C. Rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine joue un rôle dans la santé publique. Concernant les cancers, il est déjà impliqué dans les stratégies de dépistage organisés pour le cancer du sein, par exemple, et pour le cancer colorectal. Si la mise en place d'un dépistage du cancer bronchique organisé pour les personnes fumeuses ou ex-fumeuses, est validée, le pharmacien d'officine pourra certainement contribuer au déploiement de cette stratégie.

En attendant, la première action à mettre en œuvre, pour prévenir ou pour améliorer les chances de survie d'un patient atteint de cancer, est le sevrage tabagique (28).

Le pharmacien d'officine a tout à fait sa place dans la stratégie de sevrage tabagique. Il se positionne en première ligne du fait de sa proximité.

Il est dispensateur de substituts nicotiques et donc veille au bon usage de ceux-ci. Il peut aussi encourager le patient tout au long de son sevrage et parfois, il peut être à l'origine de la réflexion autour de l'addiction au tabac. Il y a notamment des outils tel que le test de Fagerström, qui permettent d'évaluer le niveau de dépendance et l'orientation vers un médecin (29).

Pour parler de perspectives, un entretien ciblé sur le sevrage tabagique à l'officine est en test dans plusieurs zones comme à Nantes ou à Angers (30). Le dispositif semble intéressant mais nécessite d'être encore optimisé sur certains points. Cela permettrait de renforcer cette stratégie d'arrêt du tabac.

Compte tenu de l'incidence des cancers bronchiques liés au tabac, c'est un enjeu primordial de se concentrer sur le sevrage tabagique. D'autant plus que cela est bénéfique pour diminuer le risque de bien d'autres cancers en général. C'est aussi, et bien sûr, profitable pour la santé du patient en général.

## V. Immunothérapie

L'immunothérapie fait désormais partie de la pratique courante. Elle fait partie intégrante de la prise en charge des CBNPC sans addiction oncogénique, et ce, dès le stade II en première ligne de traitement. Les résultats étant encourageants, les études continuent pour étendre l'accès à ces thérapeutiques (1).

Pour mieux appréhender tous les concepts sur l'immunothérapie et, notamment, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, nous allons revoir certains principes immunitaires fondamentaux.

### A. **Rappel sur l'Immunité**

#### 1. **Généralités**

Le système immunitaire fait intervenir deux types d'immunité (31) (32) :

- **L'immunité innée :**

Elle s'active rapidement, dès la détection d'un micro-organisme.

Elle n'est pas spécifique à un antigène en particulier et ne possède pas de mémoire immunitaire.

On retrouve des barrières externes physiques (muqueuses, peau) et chimiques (larmes, mucus, suc gastrique, salive). Le but est d'empêcher la pénétration des micro-organismes. S'il y a eu effraction de ces barrières, afin d'empêcher la prolifération de ces agents infectieux, les macrophages, polynucléaires neutrophiles, monocytes, les lymphocytes NK (natural killer) et cellules dendritiques entrent en jeu. A cela, s'ajoute un aspect humoral, la sécrétion de cytokines, d'interférons et l'activation du complément pour déployer tous les moyens de défense de l'organisme.

- **L'immunité adaptative :**

Elle s'active moins rapidement, en renfort de l'immunité innée.

Elle est spécifique à un antigène et met en place une mémoire immunitaire grâce aux LB (lymphocytes B) et aux LT (lymphocytes T).

Il y a deux composantes dans l'immunité adaptative, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. La première, comprend la coopération entre les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), par exemple, une cellule dendritique, et les LT. On retrouve les lymphocytes T CD8+ ou lymphocyte T cytotoxique (LTc), ainsi que les lymphocytes T CD4+ qui peuvent s'orienter en lymphocyte T auxiliaire (LT aux) ou encore lymphocytes T helper (LT helper). Les LB interviennent dans la deuxième composante de l'immunité adaptative, l'immunité humorale. Ils se différencient en plasmocytes et vont sécréter des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène reconnu, afin de détruire la cellule. Ils peuvent, sinon, être activés par un LT auxiliaire.

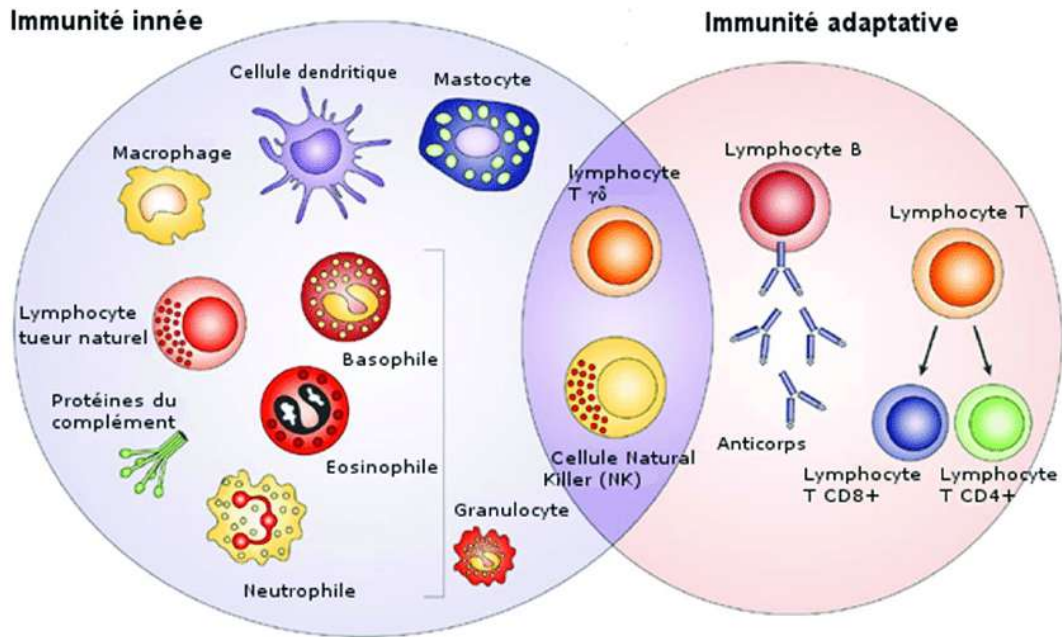


Figure 35 : Cellules impliquées dans la réponse immunitaire (11)

Même si cette distinction est faite, il est important de comprendre que ces deux composantes agissent en fait de façon intriquée et coopèrent pour protéger l'organisme.

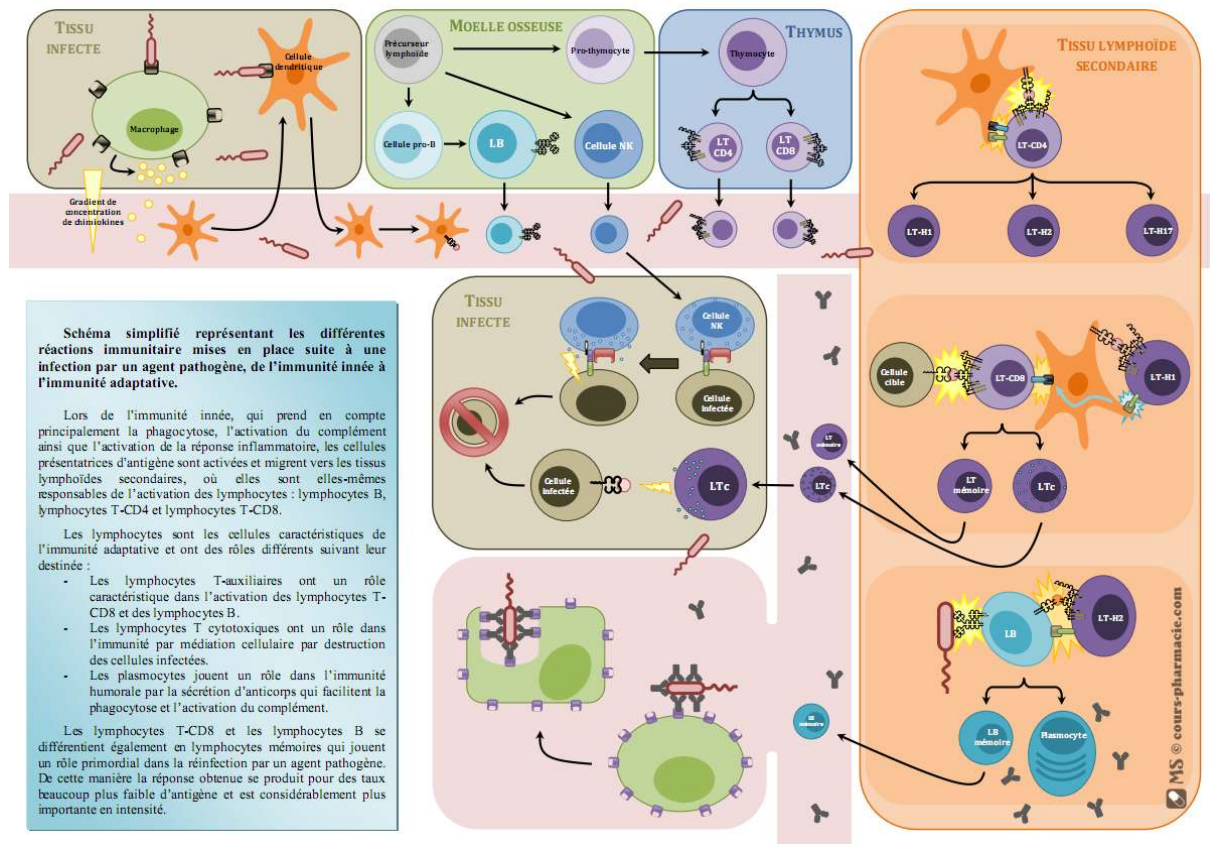


Figure 36 : Bilan de la réponse immunitaire (14)

Il existe une homéostasie du système immunitaire. En effet, les cellules de l'immunité doivent reconnaître les éléments néfastes pour nous en protéger mais ne doivent pas détruire nos cellules et micro-organismes qui nous sont bénéfiques, présents dans nos microbiotes. On parle alors de tolérance immunitaire en opposition avec la réaction immunitaire. Tout cela est régi par de nombreux mécanismes et nécessite un système immunitaire compétent et équilibré.

Cela nous amène, alors, à parler du micro-environnement et de la théorie des 3 E (10).

## **2. Théorie des 3 E**

Elle décrit l'interaction entre la tumeur et le système immunitaire. Cela se déroule en 3 phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement.

### *a) Phase d'élimination*

Premièrement, la phase d'élimination consiste en la reconnaissance des cellules tumorales comme étant anormales et la destruction de celles-ci par le système immunitaire. La tumeur est supprimée grâce à cette immunité anti-tumorale.

L'immunité anti-tumorale fait intervenir plusieurs acteurs. Pour que ces acteurs puissent intervenir, il faut qu'il y ait reconnaissance des cellules tumorales comme étant des cellules anormales et hostiles à l'hôte. Il a donc été mis en évidence que les cellules tumorales présentent des antigènes tumoraux.

<b>Antigènes (Ag) tumoraux</b>	<b>Expression par les cellules tumorales</b>	<b>Expression par les cellules saines</b>	<b>Exemples d'Ag et exemple de cancer associé</b>
<b>Ag oncofoetaux</b>	Spécifiquement par les cellules tumorales	Les cellules germinales (cellules testiculaires et placentaires), expriment aussi cet Ag mais ne peuvent pas le présenter aux LT car elles ne possèdent pas de CMH type I, ce qui rend impossible la reconnaissance de cet Ag par le LT	MAGE-1 dans les mélanomes NY-Eso-1 dans les cancers de la tête et du cou
<b>Ag de différenciation ou tissus spécifiques</b>	En fonction du tissu, par les cellules différenciées qui le composent	Risque que les lymphocytes reconnaissent aussi ces cellules saines. C'est l'auto-immunité.	PSA dans le cancer de la prostate Mart-1 et gp 100 dans les mélanomes
<b>Ag mutés</b>	Uniquement par les cellules tumorales. Naissance d'une mutation ponctuelle, ou d'une translocation chromosomique.		KRAS (mutation ponctuelle) et P53 (mutation ponctuelle) dans le cancer du poumon Bcr-Abl (translocation chromosomique) dans les leucémies myéloïdes chroniques
<b>Ag sur-exprimés par les cellules tumorales</b>	Fortement exprimés. Les plus nombreux parmi les Ag tumoraux.	Faiblement exprimés.	HER2 dans le cancer du sein Muc-1 dans le cancer rénal
<b>Ag dérivés d'agents pathogènes</b>	Impliqués dans la transformation maligne. Ils peuvent être liés à des virus, des bactéries et des parasites.	En cas d'infection par les pathogènes.	Ag lié au papillomavirus dans le cancer du col de l'utérus et des VADS Ag lié à <i>Helicobacter pylori</i> dans le cancer de l'estomac

Tableau 3 : Tableau des antigènes tumoraux (15)

La reconnaissance de l'antigène n'est pas suffisante pour déclencher ou bloquer la réaction immunitaire. Il constitue le premier signal.

Des molécules de co-stimulation et co-inhibition vont jouer un grand rôle. Ces dernières fonctionnent sous la forme de ligands et de récepteurs exprimés à la surface des cellules et représentent le second signal, afin de guider la réponse du système immunitaire (33).

Parmi les cellules impliquées dans cette immunité anti-tumorale, nous pouvons déjà retrouver les LT. Les **LT CD4+**, reconnaissent, grâce à leur récepteur TCR, les Ag présentés par le CMH de type II d'une CPA. Le second signal de co-stimulation, va être véhiculé par le couple CD28/B7. Le B7 est exprimé par la CPA et le CD28 par le LT.

On parle de co-stimulation car l'interaction entre ces deux molécules va activer non seulement le LT mais va aussi conduire à la maturation de la cellule dendritique. Cette dernière va produire des cytokines qui vont être relarguées, tout comme le LT va pouvoir relarguer des interleukines, comme l'IL-2 (interleukine 2). C'est le 3<sup>ème</sup> signal.(33)

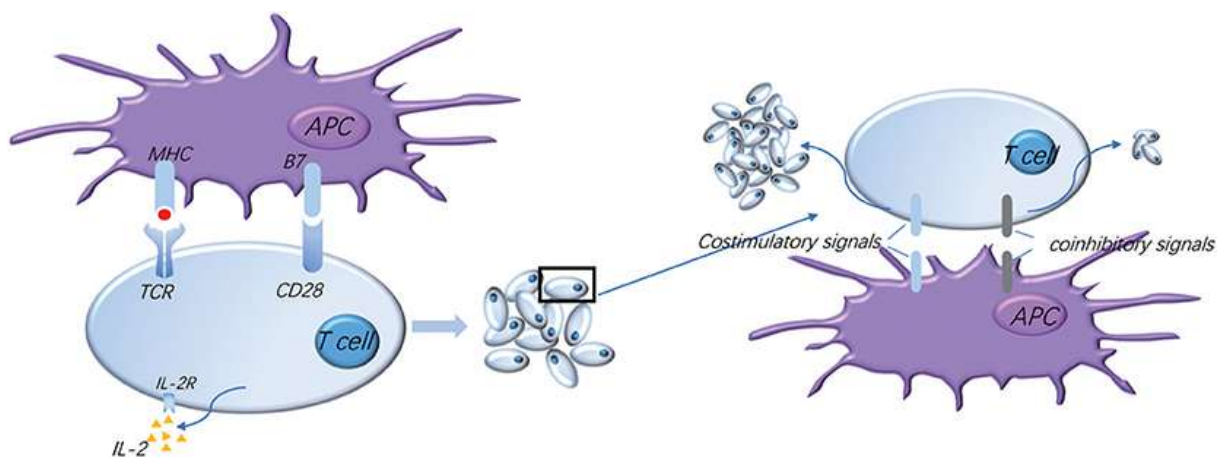


Figure 37 : Schéma de co-stimulation et co-inhibition cellulaire (15)

Les **LT CD8+**, vont reconnaître les Ag tumoraux présentés par une CPA via le CMH de classe I, puis, les signaux de co-stimulation entrent en jeu et vont activer la lyse de la cellule tumorale. Les LTc sont très importants dans l'immunité antitumorale. Ils seraient notamment liés à un meilleur pronostic plus leur concentration est importante dans le micro-environnement tumoral (10).

Ensuite, il y a les **lymphocytes NK**. Sur les cellules saines, ils reconnaissent un signal d'inactivation et donc pas de déclenchement de la destruction de celles-ci. Les cellules tumorales, du fait de leurs modifications, expriment, elles, de nombreux ligands de récepteurs activateurs, ce qui vont activer le lymphocyte NK et induire leur destruction. Une fois activés, les lymphocytes NK, en plus de lyser la cellule reconnue, vont proliférer et également relarguer des cytokines et des chimiokines permettant de recruter et activer d'autres cellules immunitaires. Cela fait partie de l'immunité innée.

Les **macrophages M1**, sont orientés vers une activité anti-tumorale et interviennent aussi dans la destruction de la tumeur.

Donc, la co-stimulation est impliquée dans l'activation du système immunitaire et va enclencher la prolifération des cellules immunitaires.

Toutefois, l'activation de **LT régulateurs** (LTreg) induit une réaction de suppression de l'immunité et permet de moduler la réaction immunitaire et ses dégâts tissulaires. Ces LTreg, ont un rôle dans l'évolution du cancer, puisque, à cause de l'inhibition du système immunitaire, ils peuvent favoriser la croissance tumorale(10).

#### *b) Phase d'équilibre*

La deuxième phase décrite dans la Théorie des 3<sup>E</sup>, est la phase d'équilibre. Lors de cette phase, le système immunitaire exerce une pression sur la tumeur sans pour autant réussir à la détruire totalement. On entre dans une phase de contrôle de la tumeur. On parle de phénomène de dormance tumorale ou d'immunoediting.

Cela est lié aux mécanismes d'échappement. Il y a dans un premier temps des modifications intrinsèques de la cellule tumorale. Ces dernières vont de moins en moins exprimer les molécules de CMH à leur surface. Les antigènes tumoraux vont alors être moins présentés et le premier signal de reconnaissance de l'antigène sera donc moins efficace. Aussi, les cellules tumorales vont résister de plus en plus à l'apoptose voire induire l'apoptose de certaines cellules de l'immunité. Cela concerne notamment la voie Fas/Fas-L.

De plus, les cellules tumorales vont être capables de modifier leur microenvironnement. Elles vont diriger celui-ci d'un caractère anti-tumoral vers un profil pro-tumoral. Le micro-environnement sera donc suppresseur de la réponse immunitaire. Les cellules tumorales vont alors produire des cytokines immunosuppressives (TGF-Béta, IL-10...) et vont être capables de recruter des cellules suppressives (LT reg, macrophages infiltrant les tumeurs...) et de favoriser leur différenciation.(10)

#### *c) Phase d'échappement*

Plus en détail, les cellules dendritiques vont voir leur maturation modulée par les cellules tumorales avec notamment une faible expression de molécules de co-stimulation. Elles vont voir leur différenciation induite vers un profil de cellule dendritique régulatrice. Ces cellules dendritiques régulatrices sont immunosuppressives. Elles vont participer, entre autres, au recrutement et à la différenciation des LTreg. Il va, aussi, y avoir l'implication de signaux de co-inhibition (CTLA-4, PD-1/PD-L1...). On parle de points de contrôle de l'immunité. Il s'agit d'interactions ligand récepteur qui vont permettre aux cellules tumorales de se protéger du système immunitaire. Ces signaux vont, dans une situation normale, éviter les lésions immunitaires excessives. Dans le cas de la modification du microenvironnement tumoral, ils vont être surexprimés. Le couple PD1/PD-L1 est bien connu. PD-1 est exprimé à la surface des cellules de l'immunité, surtout sur les LT, les LB, les cellules dendritiques et les macrophages. Sur certaines cellules tumorales, PD-L1 est exprimée à la hausse. Lors de l'interaction du ligand et de son récepteur, un signal d'inhibition est transmis et la cellule immunitaire ne déclenchera pas ses fonctions pour lyser la cible (33).

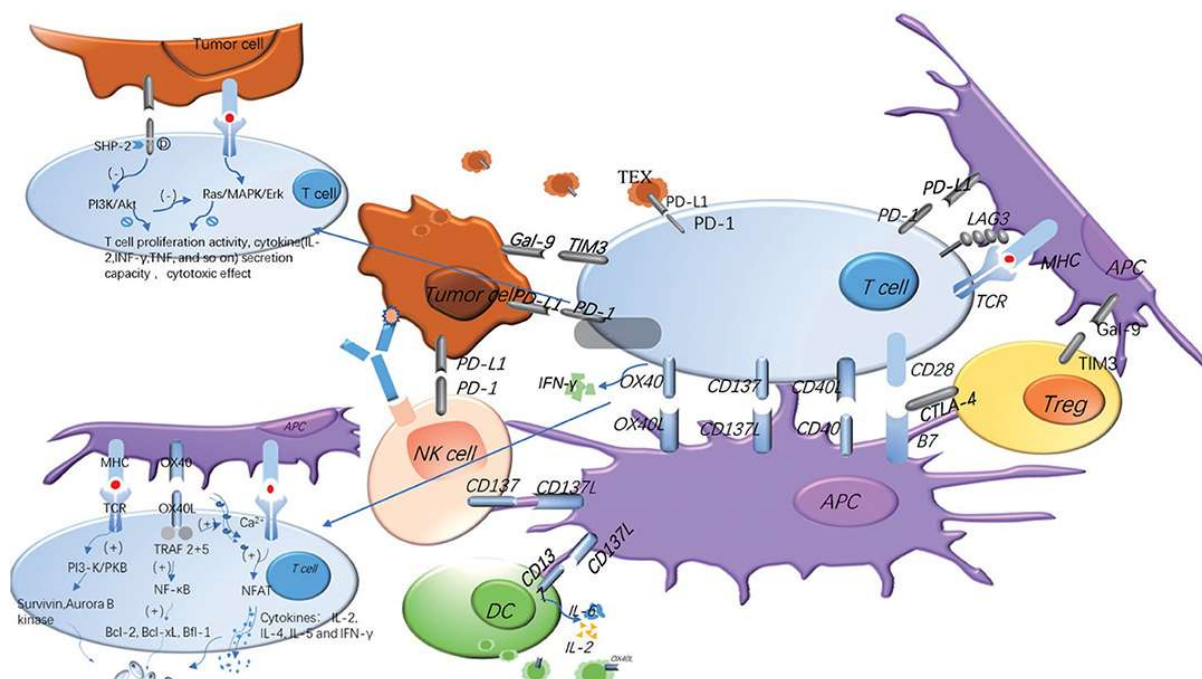


Figure 38: Schéma représentant les signaux de co-inhibition et co-stimulation

Dans ce microenvironnement suppresser, nous retrouvons aussi des macrophages infiltrant les tumeurs. Ils voient leur orientation influencée par ce microenvironnement et ont alors, un profil M2. Ces macrophages M2 sont impliqués dans la résolution de l'inflammation et dans la cicatrisation, contrairement aux macrophages M1 pro-inflammatoires qui étaient plus présents au début du développement de la tumeur.

Il y a aussi des neutrophiles associés aux tumeurs, qui ont un profil pro-tumoral.

Les cellules myéloïdes suppressives, vont être capables d'inhiber les LT CD8 et les Lymphocytes NK. Elles vont aussi participer à la différenciation des LT CD4 et LTreg. Ces cellules ont un rôle majeur dans l'immunosuppression induite par les tumeurs.

A tous ces mécanismes s'ajoute l'épuisement des LT. Ces LT vont, par les éléments décrits précédemment entrer dans un état de non-réponse, appelé aussi, l'anergie. Ils sont alors incapables de proliférer et d'exercer leurs rôles dans la destruction des cellules anormales. De plus, la stimulation continue des LT CD8 par les antigènes tumoraux va épuiser ces lymphocytes et rendre leurs fonctions cytotoxiques moins performantes.

Plus le développement de la tumeur avance, plus ces phénomènes d'échappement s'intensifient et deviennent de plus en plus efficaces. Jusqu' à un moment donné où la pression immunitaire aura sélectionné de plus en plus de clones qui sauront être invisibles au système immunitaire. On arrive alors à la dernière phase de notre théorie la phase d'échappement. Le système immunitaire ne reconnaît plus les cellules tumorales comme étant hostiles et ne déclenche donc plus la destruction des celles-ci. La tumeur peut progresser et le cancer s'aggrave (10).

L'ennui avec ces phases de cancérogenèse est que les deux premières phases sont silencieuses et en fonction de l'immunité de l'individu et des capacités tumorales, elles peuvent s'étendre sur des durées qui ne sont pas identiques. Il est donc compliqué d'agir avant que la cellule ne soit déjà en phase d'échappement.

Le point de vue immunologique est donc très important quand on parle de cancer et ouvre des portes très intéressantes dans la prise en charge de certains d'entre eux.

Ces notions permettent de comprendre le développement des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires.

## **B. Généralités sur l'immunothérapie**

Concrètement, le but de l'immunothérapie contre le cancer est de réactiver le système immunitaire. L'objectif est qu'il reconnaisse à nouveau les cellules tumorales, comme étant des cellules à détruire, puis, qu'il les attaque et les élimine (34). Un déplacement de l'équilibre du microenvironnement est recherché, d'un profil pro-tumoral, installé progressivement par les cellules tumorales et les mécanismes d'échappement, vers un profil anti-tumorale (35). Selon les thérapeutiques, elles vont plutôt favoriser la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes ou stimuler l'immunité générale du patient (36).

L'inconvénient avec l'immunothérapie concerne les effets indésirables. En effet, la tolérance des traitements est compliquée. On retrouve des effets secondaires auto-immuns dans 60% des cas, selon les études de phase I à III (37). Aussi, entre 10 et 15% des patients ressentent des effets indésirables de grade 3 et 4. Les organes principalement touchés par ces effets indésirables graves sont le tube digestif, le foie, la peau, et le système endocrinien. Par contre, les toxicités cardiaques, neurologiques, pulmonaires et hématologiques sont particulièrement surveillées et prises en charge dès les grades 1 et 2 (37).

La variabilité interindividuelle et les situations, font que ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, voire, même, après l'arrêt de celui-ci. Ils peuvent aussi être ressentis différemment selon la localisation du cancer.

C'est pour bien surveiller la tolérance, qu'avant le début de la thérapeutique, un bilan pré-thérapeutique est réalisé et qu'entre les cures, sont réalisés des check-up intermédiaires.

Il existe plusieurs types d'immunothérapies, les anticorps monoclonaux (inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et anticorps monoclonaux conjugués), les immunothérapies non spécifiques (les interférons, les interleukines, les facteurs de stimulation pour les granulocytes et les macrophages, le BCG et les agonistes de récepteurs Toll) et les immunomodulateurs (34).

Selon le type d'immunothérapie, l'administration se fait par voie orale, intraveineuse ou topique.

Nous nous intéressons aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et plus particulièrement aux anti PD1.

## C. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Ils ont un rôle semblable aux facteurs de « suppression de tumorale » en intervenant au niveau des interactions cellule tumorale – cellule immunitaire.

Ils se présentent sous la forme d'anticorps monoclonaux. On retrouve notamment les anti PD-1, les anti PD-L1 et les anti CTLA-4.

PD-1 (Programmed cell Death protein 1) est le récepteur de mort cellulaire programmée, PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) est son ligand et CTLA-4 désigne la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques. Rappelons que l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T fait intervenir des signaux d'inhibition et de stimulation afin que la réaction du système immunitaire soit adéquate. Les signaux inhibiteurs, ou points de contrôle immunitaires, contribuent à l'auto-tolérance et à la minimisation des dommages tissulaires causées par le déclenchement du système immunitaire (35).

### 1. Chronologie de découverte :

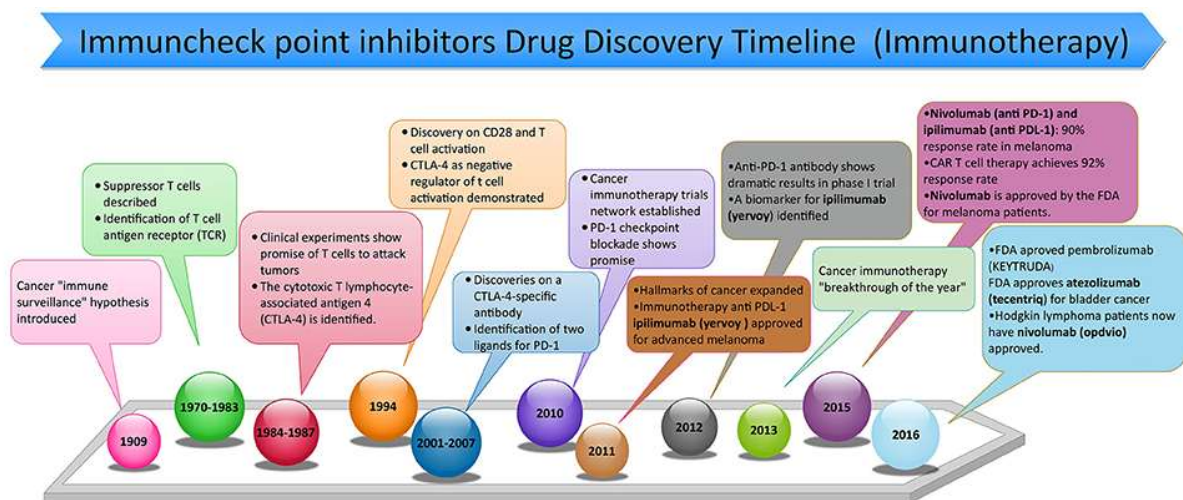


Figure 39: Chronologie des découvertes d'immunothérapies (29)

Depuis 1909, des théories sur l'immunosurveillance dans le cancer sont formulées. Entre 1970 et 1993, les lymphocytes T régulateurs sont décrits et le TCR est identifié.

Entre 1984 et 1987, des essais cliniques sont prometteurs à propos de l'attaque des tumeurs par les lymphocytes T. De plus, le CTLA-4 est identifié.

En 1994, a été découverte la relation entre le CD28 et l'activation des lymphocytes T, tout comme le CTLA-4 est reconnu comme régulateur négatif des lymphocytes T.

Entre 2001 et 2007, un anticorps spécifique de CTLA-4 est trouvé et deux ligands de PD-1 sont identifiés.

A partir de 2010 a été créé un réseau d'essais concernant l'immunothérapie utilisée dans le cancer et c'est à ce moment que le blocage des points de contrôle immunitaires montre des résultats prometteurs.

C'est en 2011 que le premier inhibiteur de point de contrôle immunitaire a été approuvé par la FDA pour traiter des cancers. Il s'agit de l'Ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4, utilisé dans le traitement du mélanome. C'est à partir de cet instant que la voie de l'immunothérapie dans le traitement de certains cancers a été approfondie.

En 2012, les anticorps anti-PD-1 montrent des résultats spectaculaires et un biomarqueur optimisant la prise en charge des patients sous Ipilimumab a été découvert.

En 2013, l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer est l'avancée de l'année.

En 2015, le Nivolumab et l'Ipilimumab montrent de superbes résultats dans la prise en charge du mélanome, le Nivolumab est d'ailleurs approuvé par la FDA dans cette indication. C'est aussi l'année où l'on découvre que les CAR T cells ont un taux de réponse à 92%.

Enfin, en 2016, la FDA approuve l'utilisation du Pembrolizumab (anti-PD-1) et Atezolizumab (anti-PD-L1) dans le traitement du cancer de la vessie et approuve l'utilisation du Nivolumab (anti-PD-1) dans le lymphome de Hodgkin.

L'évolution des points de contrôle immunitaires dans la prise en charge des cancers fait partie de l'une des approches les plus réussies dans la découverte de thérapies anticancéreuses sur ces dernières années (35). Ils ont, effectivement, une place en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement dans certains types et stades de cancer, comme par exemple, le mélanome métastatique, le CBNPC, le carcinome à cellules rénales et le cancer de la vessie.

## 2. Anti PD1

### a) PD-1/PD-L1

PD-1, protéine 1 de mort cellulaire programmée (38), est une immunoglobuline membranaire, exprimée à la surface des lymphocytes T. Le récepteur PD-1 est fortement exprimé par les lymphocytes T activés. Cela permet de limiter l'emballement du système immunitaire et donc les dégâts sur les tissus sains environnants. Concrètement, lorsque le LT reconnaît l'antigène présenté via le CMH de type I et qu'il y a activation de celui-ci, des cytokines sont libérées, et participent au déclenchement de l'inflammation. Ces cytokines vont aussi stimuler la production de PD-L1 dans le tissu environnant, qui vont se lier au PD-1 des LT activés et ainsi les inhiber pour atténuer la réponse immunitaire(38).

Les cellules tumorales peuvent surexprimer PD-L1 et donc inactiver les LT qui reconnaissent les antigènes tumoraux. Il y a, alors, une tolérance immunitaire. Les anti-PD-1 vont empêcher l'interaction entre le récepteur et son ligand et ainsi bloquer les signaux d'inhibition. Cela laisse place aux signaux activateurs de LT et leur permet de détruire à nouveau la tumeur.

PD-1 est exprimé par les monocytes, les LT, notamment les lymphocytes infiltrant les tumeurs, les LB, et les cellules dendritiques(39).

Nous retrouvons PD-L1 sur les cellules tumorales et les CPA(39).

(PD-L1 peut être exprimé par des trophoblastes, des cellules de l'épithélium amygdalien, des fibroblastes, des macrophages, des cellules dendritiques, des LT et des cellules épithéliales et endothéliales.(39))

### b) Rôles de PD-1/PD-L1 :

- PD-L1 peut interagir aussi avec le CD80 (B7-1) des lymphocytes T activés et des CPA, entraînant une inhibition des LT effecteurs (35).
- PD-1 peut être fortement exprimé à la surface de LTreg, ce qui maintient le micro-environnement suppresseur autour de la tumeur. Le PD-1 de ces LTreg, en présence de CD3 et de TGF-Béta, stimule la transformation de LT naïfs en LTreg. Avec cette augmentation de LTreg, on a aussi une augmentation de l'inhibition des LT effecteurs, ce qui accentue cette immunotolérance (35).
- Les LT CD8+ qui expriment PD-1, peuvent interagir, par exemple, avec le PD-L1 des macrophages associés aux tumeurs. Cela a pour conséquence de bloquer la destruction des cellules tumorales par les LT CD8+ (35).
- PD-1 exprimé par les LB, joue un rôle dans la qualité de la réponse mettant en jeu les anticorps spécifiques à l'antigène. Cela a un lien avec l'interaction LT/LB. Lorsque PD-1 est inhibé, cette réponse humorale spécifique est améliorée (35).

PD-1 peut aussi se lier à PD-L2, mais avec beaucoup moins d'affinité que PD-L1. De plus, les informations sur son rôle dans l'immunosuppression du cancer sont limitées.

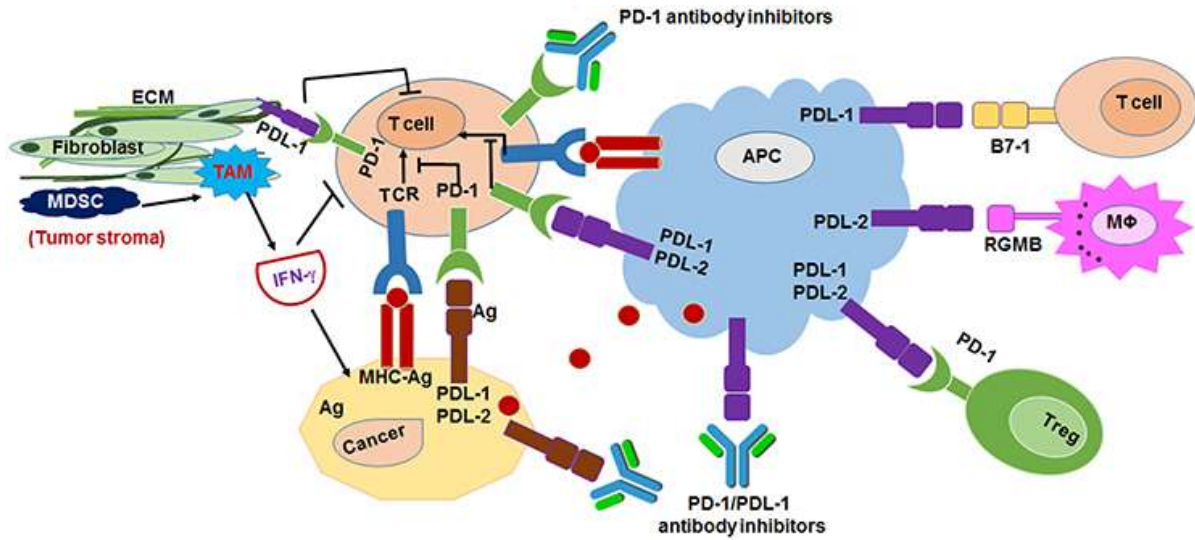


Figure 40: Mécanismes de l'immunothérapie anticancéreuse médiée par les anti-PD-1 et anti-PD-L1 (32)

ECM = matrice extracellulaire

TAM = macrophage associé aux tumeurs

MDSC = cellules suppressives dérivées des myéloïdes

APC = cellule présentatrice d'antigène

MΦ = Macrophage

### c) Mécanismes de blocage :

Il s'agit d'anticorps monoclonaux (IgG4 ou IgG1) humanisés ou humains, reconnaissant PD-1 ou PD-L1. Ils se fixent à leur cible et empêchent l'interaction entre le récepteur et son ligand d'avoir lieu. Le signal d'inhibition n'est donc plus envoyé aux cellules de l'immunité concernées, elles peuvent attaquer de nouveau les cellules tumorales qu'elles reconnaissent. L'immunité antitumorale médiée par les lymphocytes T est rétablie (38) (35).

### d) Limites

Le mécanisme est très intéressant mais il faut, tout de même, des LT capables de reconnaître les antigènes tumoraux. Le système immunitaire doit être, au départ, compétent pour que la thérapeutique fonctionne car stimuler des cellules immunitaires qui ne peuvent pas attaquer, ne permettra pas de détruire la tumeur.

Malgré l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, il se peut que les inhibiteurs de checkpoints ne soient pas efficaces et, inversement, que des tumeurs PD-L1 négatives soient

répondeuses. Il y a pour cela des recherches en cours pour tenter de répondre à ces questions.

Actuellement, nous ne savons pas lequel des deux, anti PD-1 et anti-PD-L1 est plus efficace. L'efficacité de ces thérapeutiques dépend des caractéristiques du patient et de la tumeur (35).

e) *Mécanismes de résistance immunitaire.*

Il s'agit de mécanismes qui permettent à la tumeur de contourner le médicament et le rendent moins efficace, voire inefficace.

L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales peut être modulée en fonction de la sécrétion d'INF-  $\gamma$ , ou par activation de la voie des kinases PI3K-Akt (35).

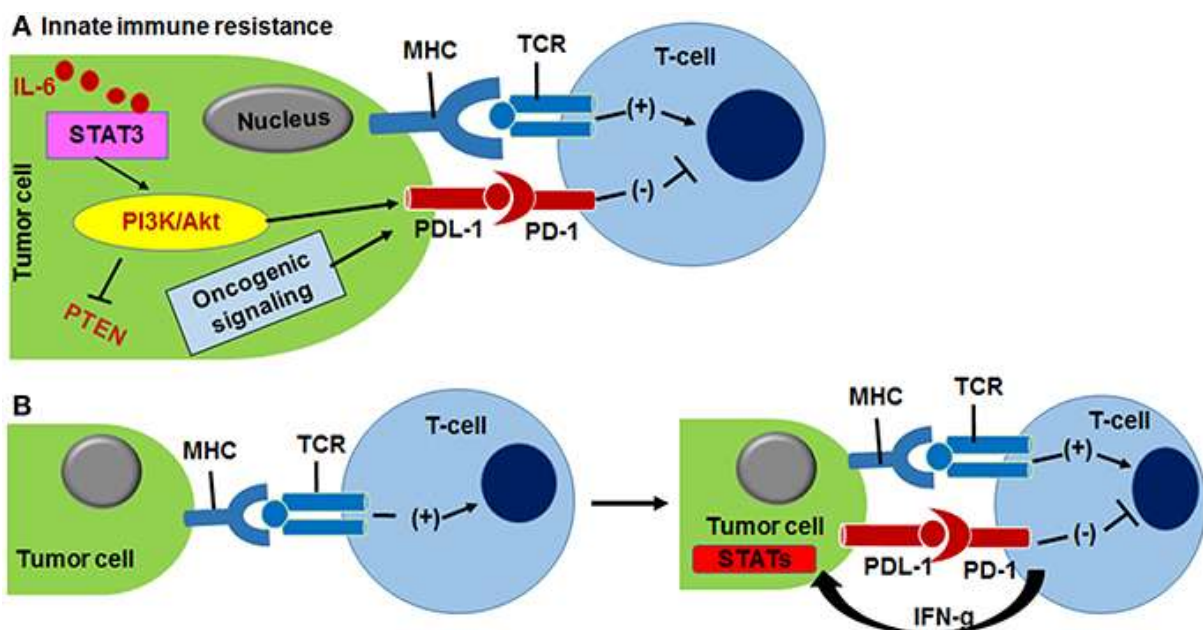


Figure 41: Résistance immunitaire (32)

La résistance immunitaire innée concerne la voie des kinases. PTEN est une protéine inhibant la voie PI3K-Akt. Dans certains cancer, PTEN peut être inactivé ce qui réactive cette voie des kinases et augmente l'expression de PD-L1.

L'IL-6 et la voie STAT3 peuvent aussi être impliqués.

La résistance immunitaire adaptative met en jeu la sécrétion de l'INF-  $\gamma$  par les LT CD8+. Cette molécule est pro-inflammatoire et va induire, en réponse, une augmentation de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, puis inactiver ces lymphocytes cytotoxiques (35).

f) *Molécules ayant une AMM*

Voici les molécules qui ont une AMM (38):

- Anti-PD-1 :
  - Cemipilimab (LIBTAYO\*)
  - Dostarlimab (JEMPERLI\*)
  - Nivolumab (OPDIVO\*)
  - Pembrolizumab (KEYTRUDA\*)
  
- Anti-PD-L1 :
  - Atezolizumab (TECENTRIQ\*)
  - Avelumab (BAVENCIO\*)
  - Durvalumab (IMFINZI\*)

Toutes sont indiquées dans la prise en charge du CBNPC sauf Dostarlimab, indiqué dans le cancer de l'endomètre et Avelumab dans le cancer de la vessie, du rein et le carcinome à cellules de Merkel

### 3. Nivolumab (Opdivo\*)

Nous allons à présent décrire la molécule qui nous intéresse, le Nivolumab (40) (41) (42) (43).

<b><u>Nivolumab (OPDIVO*)</u></b>	
<b>Classe thérapeutique</b>	Antinéoplasique et immunomodulateur, inhibiteur de PD-1
<b>Nature de la molécule</b>	Anticorps monoclonal humain, IgG4
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>Reconnaissance de la molécule de co-inhibition PD-1 exprimée par les LT CD4+ et CD8+ épuisés. Blocage de l'interaction PD-1/PD-L1, et inhibition de l'inactivation des LT.</p> <p style="text-align: right;"><b>Acthera</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Figure 42: Mécanisme d'action du Nivolumab (35)</i></p>
<b>Forme Galénique</b>	<p>Solution à diluer pour perfusion de 10 mg/ml Existe en flacons de 4, 10, 12 et 24 ml</p> <p style="text-align: center;"><i>Figure 43 : Conditionnement du Nivolumab (38)</i></p>
<b>Posologie et mode d'administration dans le CBNPC</b>	<p>250 mg /15-21j (selon la tolérance et le protocole)</p> <p>Associé à l'Ipilimumab : 1 mg/kg de Nivolumab + 3 mg/kg d'Ipilimumab toutes les 3 semaines, pendant 4 cycles</p> <p>Perfusions intraveineuses de 30 à 60 min sur une ligne séparée, administrée et préparée par une personne formée et selon le respect de l'asepsie.</p>

Tableau 4 : Tableau descriptif du Nivolumab (37)(38)(39)(40)


<b>Nivolumab (OPDIVO*)</b>	
<b>Interactions</b>	Eviter l'utilisation de corticoïdes systémiques et autres immunosuppresseurs avant de débiter un traitement par Nivolumab. Cela pourrait interférer avec l'efficacité du traitement. Une fois le traitement commencé, ils peuvent être utilisés pour contrôler les effets indésirables.
<b>Contre-indications</b>	Hypersensibilité
<b>Effets indésirables</b>	Cytopénies, infections (surtout des voies respiratoires), fatigue, rash, prurit, diarrhées, nausées, céphalées, diminution de l'appétit, troubles de la glycémie
<b>Femme enceinte et femme allaitante</b>	Chez l'animal, toxicité embryo-foetale. Pas de données chez la femme enceinte. Contraception obligatoire tout le long du traitement et jusqu'à 5 mois après la dernière perfusion.
<b>Conservation</b>	Non ouvert : 3 ans entre 2 et 8°C Non dilué ou dilué dans le NaCl 0,9% : 30 jours entre 2 et 8°C et 24h à température ambiante. Dilué dans le G5% : 7 jours entre 2 et 8°C et 8 h à température ambiante.
<b>Règles de prescription</b>	Médicament sur liste I Réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, aux medecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement
<b>Laboratoire</b>	 <i>Figure 44: Logo du Laboratoire (40)</i>
<b>Date d'AMM</b>	EMA : 2015 FDA : 2015
<b>Mode de production</b>	Grâce à la technique de l'ADN recombinant, sur des cellules de hamster chinois.
<b>Prise en charge et prix</b>	Selon les situations précisées sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS (groupes homogènes de séjours), il y a une prise en charge par la sécurité sociale. Selon la quantité du flacon : entre 405,024 € et 2430,144 € par flacon (tarif de responsabilité HT (hors taxes) par UCD (unités communes de dispensation))

Tableau 5 : Tableau descriptif du Nivolumab, suite (37)(38)(39)(40)

LT CD8+ épuisés : il s'agit de LT CD8+ qui ne peuvent plus détruire leurs cellules cibles correctement ni créer la mémoire immunitaire à cause d'une stimulation chronique(44).

### a) Indications

Voici les indications du Nivolumab pour les cancers bronchiques (40):

- CBNPC :
  - Localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure : monothérapie
  - Métastatique, sans mutation de L'EGFR ni de ALK : association à l'Ipilimumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine (1<sup>ère</sup> ligne)

Les autres indications du Nivolumab sont décrites dans l'annexe 3.

### b) Effets Indésirables :

Les patients qui vont être traités avec le Nivolumab, doivent être informés des risques liés à la prise de celui-ci. Pour les informer, ils peuvent obtenir entre autres, une carte « d'Alerte Patient » (Annexe 4) proposée par l'ANSM.

Le Nivolumab doit être arrêté s'il y a des effets indésirables de grade 4, s'il y a récurrence d'effets indésirables de grade 3 ou encore, si des effets indésirables de grade 2 ou 3 restent malgré une prise en charge de ceux-ci. Il y aurait 44% des effets indésirables qui seraient d'un grade entre 3 et 5 (0,3%) (45).

Il faut faire aussi attention aux réactions liées à la perfusion, comme par exemple, le syndrome de libération de cytokines. Ils sont fréquents, c'est-à-dire qu'ils sont retrouvés chez plus de 1% des patients mais moins de 10% (45).

Les effets indésirables très redoutés sont les effets indésirables d'origine immunologique. Ils altèrent surtout la peau, le tube digestif, les poumons et le système endocrinien (45).

Plusieurs explications sont décrites à propos de ces effets secondaires immunitaires.

En effet, d'après le mécanisme d'action du Nivolumab, les lymphocytes T vont être réactivés en levant leur inhibition. Ces derniers vont, alors, proliférer et deviendront hyper réactifs. Les lymphocytes Treg vont aussi diminuer, ce qui fait basculer l'immuno tolérance vers une autoréactivité. Les lymphocytes T effecteurs, déclenchent la réaction immunitaire contre les antigènes tumoraux. Malheureusement ces antigènes peuvent se retrouver dans les tissus sains, sans faire partie de la tumeur et ainsi, créer une inflammation non recherchée. On parle d'effet « on-target ». C'est ce qui pourrait expliquer les éruptions cutanées et les myocardites. Il y aurait des épitopes communs entre des antigènes de cellules tumorales et ceux de tissus sains. C'est le phénomène de réactivité croisée. Il serait à l'origine des effets indésirables tels que les colites et mettrait en évidence une similarité entre des épitopes de notre microbiote intestinal et des antigènes tumoraux (45).

Des effets appelés « off-target » sont aussi décrits. Cela serait dû à la diminution des lymphocytes Treg, qui ne jouent plus leur rôle immunosuppresseur, important dans le contrôle des lymphocytes auto-réactifs et l'hyper activation de lymphocytes T effecteurs. Ces lymphocytes T auto-réactifs sont présents en petites quantités physiologiquement dans notre corps et inhibés par les LTreg notamment. Sous inhibiteur de points de contrôle immunitaires, ils ne sont donc plus inhibés, ce qui participe au phénomène d'auto-immunité. C'est le même

principe que les auto-anticorps que nous pouvons avoir avant de prendre une immunothérapie et qui seraient désinhibés sous traitement. Cependant, ils ne sont pas retrouvés chez tous les patients développant ce type d'effets indésirables. Cela entrerait en jeu dans les phénomènes de dysthyroïdies sous anti-PD-1. La levée d'inhibition de clones de LB auto-réactifs latents fait partie d'hypothèses qui expliqueraient les effets secondaires. D'ailleurs, les personnes présentant une maladie auto-immune avant la découverte d'un cancer, ont plus de risques de développer ces effets indésirables d'origine immunologique.

Enfin, des effets secondaires « off-target » seraient, aussi, dus au relargage de cytokines pro-inflammatoires (INF-gamma et INF alpha) par les lymphocytes hyperactifs. Ces cytokines vont participer à l'activation des LT cytotoxiques notamment et, ainsi, entraîner des dommages tissulaires. Cela jouerait un rôle dans l'apparition d'hypertension rénale.

Le phénomène d'« épitope spread » consiste en la dispersion d'épitopes suite à la lyse de cellules tumorales et saines par les cellules de l'immunité. Ces antigènes et auto-antigènes vont être à nouveau présentés par les CPA aux lymphocytes et entretenir l'activation du système immunitaire en boucle. C'est bénéfique pour garder la réponse antitumorale active mais cela peut aller vers l'emballement du système immunitaire et provoquer des réactions auto-immunes.

<b>Effets indésirables du Nivolumab</b>	
<b>Très fréquents</b> (10% ou plus)	Infections des voies aériennes supérieures, dyspnée, toux, pneumopathies inflammatoires, lymphopénie, anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, diminution de l'appétit, hyperglycémie, céphalées, épanchement pleural, diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation, éruption cutanée, prurit, douleurs musculosquelettiques, arthralgies, fatigue, fièvre, augmentation du taux d'ASAT et ALAT, hyponatrémie, hypoalbuminémie, augmentation du taux de phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, augmentation de la lipase, hyperkaliémie, augmentation de l'amylase, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypercalcémie
<b>Fréquents</b> (Entre 1% et moins de 10%)	Pneumonie, bronchite, réaction liée à la perfusion, hypersensibilité, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite, déshydratation, perte de poids, hypoglycémie, neuropathies périphériques, sensations vertigineuses, vision trouble, sécheresse oculaire, tachycardie, fibrillation auriculaire, hypertension, colite, stomatite, sécheresse buccale, vitiligo, peau sèche, érythème, alopecie, arthrite, insuffisance rénale, douleur, douleur thoracique, œdème, augmentation du taux de bilirubine totale, hypernatrémie, hypermagnésémie
<b>Peu fréquents</b> (Entre 1/1000 et moins de 1%)	Eosinophilie, sarcoïdose, insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, hypophysite, diabète sucré, acidose métabolique, polyneuropathie, neuropathie auto-immune, uvéite, myocardite, affections du péricarde, arythmie, infiltration pulmonaire, pancréatite, gastrite, psoriasis, rosacée, érythème polymorphe, urticaire, pseudopolarthrite rhizomélique
<b>Rares</b> (Entre 1/10 000 et moins de 1/1000)	Méningite aseptique, lymphadénite histiocytique nécrosante, acidocétose diabétique, hypoparathyroïdie, syndrome de lyse tumorale, syndrome de Guillain-Barré, démyélinisation, syndrome myasthénique, encéphalite, vascularite, ulcère duodéal, insuffisance pancréatique exocrine, maladie cœliaque, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Sjören, myopathie, myosite, rhabdomyolyse, néphrite tubulo-interstitielle, cystite non infectieuse

Tableau 6 : Tableau des effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents et rares du Nivolumab (39)

( Effets indésirables de fréquence indéterminée : Lymphohistiocytose hémophagocytaire, rejet de greffe d'organe solide, myélite, Syndrome de Vogt-Koyanagu-Harada, lichen scléro-atrophique, autres formes de lichen (42))

Les anti-PD-1 sont plus à risque de provoquer des effets indésirables pulmonaires car en bloquant le récepteur, nous bloquons l'interaction avec PD-L1 et PD-L2. PD-L2 est exprimé, faiblement, par les CPA. Le blocage de l'action de PD-L2 serait en lien avec une hyperréactivité bronchique due à l'activation de lymphocytes T (45).

Les effets indésirables peuvent survenir après quelques semaines, voire, quelques mois après le début de traitement. Ils apparaissent même dans les premiers jours parfois. Il faut cependant rester vigilant même à la fin du traitement car des effets indésirables liés à l'auto-immunité peuvent apparaître jusqu'à des années plus tard (46).

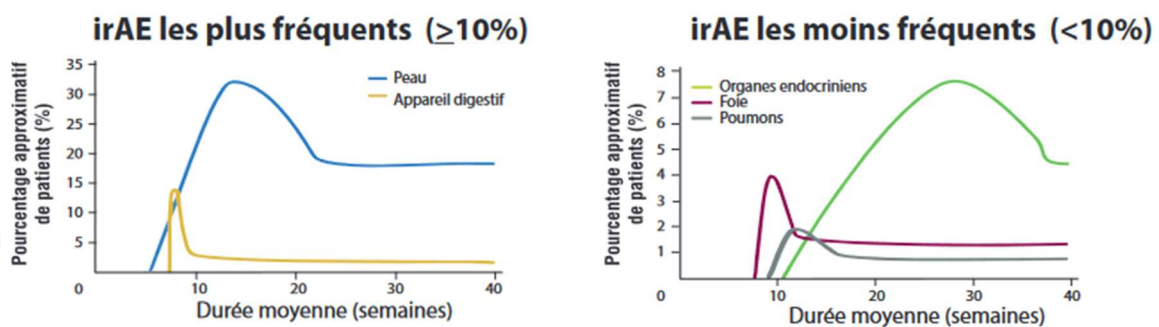


Figure 45 : Effets indésirables liés à l'immunité (irAE immune-related adverse effects) (42)

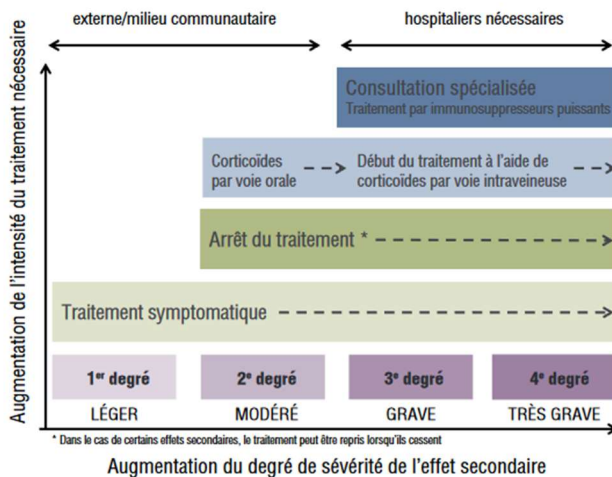


Figure 46: Principe général de prise en charge des effets secondaires liés au traitement par inhibiteurs de points de contrôle (42)

Pour prendre en charge au mieux ces effets secondaires, des protocoles sont mis en place et des ordonnances de soins de support sont délivrées au patient pour contrôler et prévenir ces effets. Globalement les corticoïdes vont être employés pour limiter l'emballement du système immunitaire.

Même si la gestion des effets indésirables et la tolérance des inhibiteurs de PD-1 pose certains problèmes, il n'en reste pas moins que les effets sont très prometteurs et cela a déjà été démontré dans plusieurs études. C'est pourquoi de nombreuses molécules sont en cours d'essai et les indications ne cessent de se multiplier.

### c) Essais cliniques

Voici un aperçu des essais cliniques concernant les anti-PD-1. Nous pouvons remarquer que le Nivolumab occupe la deuxième place, derrière de Pembrolizumab, concernant le nombre d'essais en place. De plus, les essais du Nivolumab dans le CBNPC sont les deuxièmes plus nombreux, avec 85 essais, derrière les essais dans le mélanome, au nombre de 94. (45).

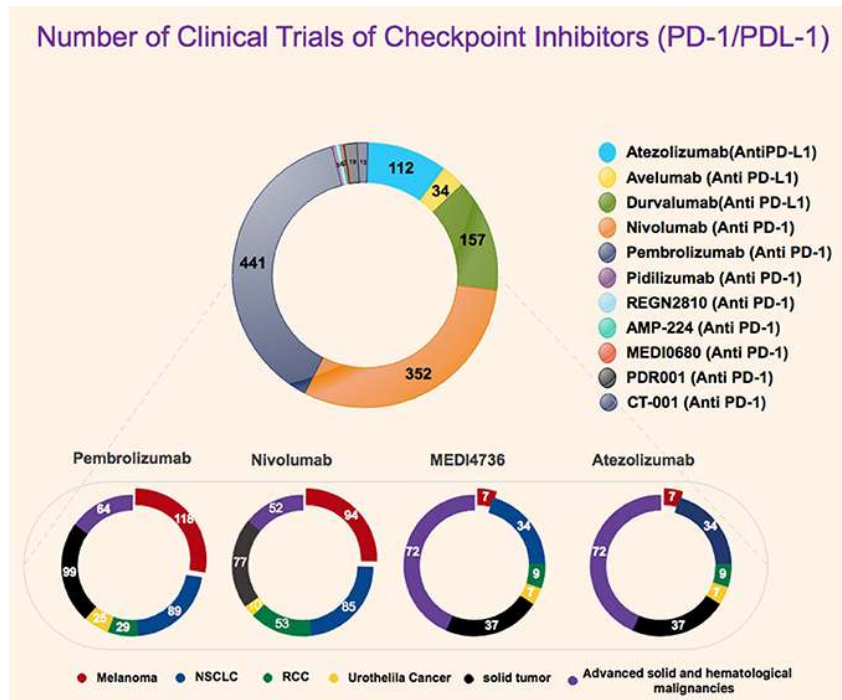


Figure 47: Nombre d'essais cliniques d'anti-Pd-1 et anti-PD-L1 (40)

### d) Efficacité du Nivolumab :

Nous disposons de deux essais randomisés de phase III, qui observent les résultats du Nivolumab administré après échec d'une première ligne de traitement à base de sels de platine. Les résultats sont comparés à ceux de patients traités par Docétaxel, une chimiothérapie dite standard. L'étude CHECKMATE 017 observe des patients atteints de CBNPC épidermoïdes, tandis que l'étude CHECKMATE 057 se porte auprès de patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Les patients de ce deuxième essai, pouvaient avoir reçu un traitement anti-EGFR ou anti-ALK, selon l'expression de ces anomalies, en plus de traitement à base de sels de platines. Il est important de noter aussi que les patients n'ont pas été sélectionnés selon l'expression de PD-L1.(39)

L'essai CHECKMATE 017 montre que la survie globale du bras Nivolumab est de 9,2 mois contre 6 mois, avec un rapport de risque (HR) à 0,59 et une plus-value inférieure à 0,001.

Plus encore, les courbes de survie globale se séparent très tôt et dessinent un « plateau tardif » pour 30% des patients Nivolumab. Cela montre un bénéfice précoce de ce dernier, dans la globalité, qui semblerait se prolonger sur plusieurs années pour une partie des patients.

Le Nivolumab diminuerait de 41% le risque de décès par rapport au Docétaxel.

Le taux de réponse des patients sous Nivolumab est de 20% contre 9% pour les patients sous Docétaxel.

La survie sans progression est, elle de 3,5 mois pour le bras Nivolumab, contrairement au bras contrôle où elle est de 2,8 mois.

Pour ce qui est de la tolérance des traitements, le Nivolumab présente des effets secondaires sévères dans 7% des cas et aucun décès ne lui est attribué, tandis que le Docétaxel en présente dans 55% des cas, avec 2% des patients décédés de ces toxicité.(39)

L'essai CHECKMATE 057, montre aussi la supériorité du Nivolumab contre le Docétaxel dans la prise en charge du CBNPC non-épidermoïde, même si elle reste moins spectaculaire.

La survie globale est de 12,2 mois avec le Nivolumab contre 9,4 mois avec le Docétaxel. Le rapport de risque (HR) est de 0,73 et la plus-value de 0,002.

Il y a une diminution de 27% du risque de décès pour le bras Nivolumab et un taux de réponse de 19%. La durée de réponse reste plutôt longue avec une médiane à 17,2 mois. Le bras Docétaxel présente un taux de réponse à 12%.

Le bénéfice est cependant moins homogène dans ce groupe avec pour des patients non-fumeurs et porteurs d'une mutation EGFR, aucun bénéfice qui n'a été observé.

La survie sans progression médiane est par ailleurs plus importante pour les patients sous Docétaxel. Elle est de 4,2 mois contre 2,3 mois pour le Nivolumab. Pourtant, les résultats à 1 an montrent une inversion de la tendance avec une survie sans progression à un taux de 19% pour le bras Nivolumab et 8% pour le Docétaxel.

Cela s'explique par le fait que près de la moitié des patients du bras Nivolumab avaient un statut de tumeur en progression dans les trois premiers mois de traitement contrairement au bras Docétaxel, ce qui entraîne une surmortalité dans ce premier groupe.(39)

Finalement, trois profils de patients semblent se dessiner, avec un groupe présentant un bénéfice important et une réponse prolongée, un autre avec bénéfice moindre mais significatif et un dernier sans bénéfice du Nivolumab qui serait plus enclin à recevoir une chimiothérapie standard.(39)

Le Nivolumab en première ligne dans le CBNPC métastatique montre des résultats encourageant dans l'étude CHECKMATE 012 mais la phase III de l'étude CHECKMATE 026, penche plutôt en défaveur du Nivolumab en monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement en comparaison avec la chimiothérapie de référence.(39)

L'annexe 5 : Tableau des résultats des essais thérapeutiques publiés dans les cancers bronchiques non à petites cellules ayant randomisé un anti PD-1(Nivolumab) contre un bras contrôle de chimiothérapie standard (Docétaxel)(39), reprend des données de l'étude.

### e) *Biomarqueurs prédictifs*

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'OMS (organisation mondiale de la santé) définit un biomarqueur comme étant : « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie »(47).

Concernant le Nivolumab, il s'agit d'éléments que l'on peut doser chez un patient afin d'avoir une information sur la réponse de la thérapeutique. Cela permet de savoir si le médicament va potentiellement apporter une réponse durable ou un bénéfice sur la survie du patient. Il s'agit de médecine personnalisée.

Pour l'instant la mesure de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie est le seul biomarqueur utilisé.

Pourtant, même si effectivement avec une tumeur PD-L1 +, on obtient bien une réponse chez les patients concernés, on observe aussi des réponses chez les patients présentant des tumeurs PD-L1- . C'est donc un biomarqueur qui n'est pas très fiable.

Il est avancé qu'une mesure de l'infiltration immunitaire ou une mesure de la reconnaissance d'antigènes tumoraux, un profil génomique, plus ou moins en combinaison avec la mesure de l'expression de PD-L1 soit peut-être un meilleur prédicteur de la réponse aux anti-PD-1 et anti-PD-L1 (48) (49).

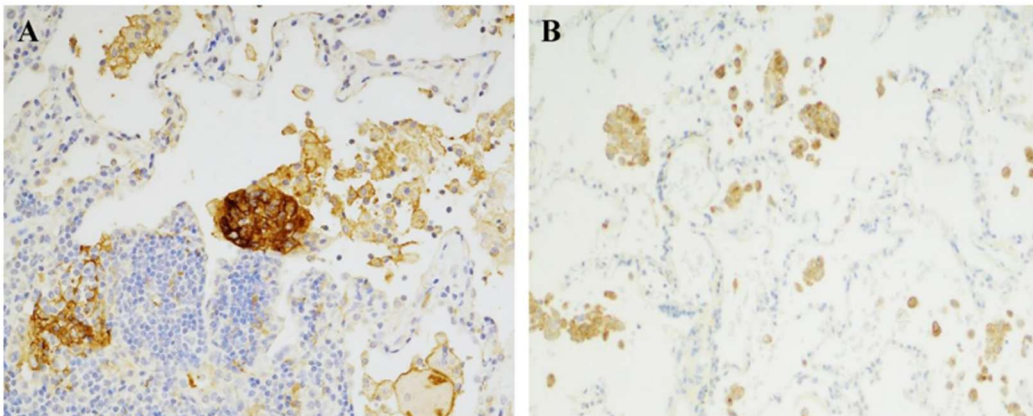


Figure 48 : Expression de PD-L1 par les macrophages alvéolaires (agrandissement original x200) (36)

Les tumeurs dites à forte charge mutationnelles, mettent en jeu les néo-antigènes qui stimulent l'immunité médiée par les LT. Elles présentent une surexpression de PD-L1 et seraient ainsi plus répondeuses aux anti PD-1/PD-L1. (39)

L'expression de PD-L1 est inductible et n'est pas stable dans le temps. Elle peut être modulée par la production de cytokines et de miARN, par des conditions d'hypoxie et par le micro-environnement tumoral. Une corrélation plus frappante est faite avec la présence des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIS ou TIL), et plus précisément les LT effecteurs CD8+, les LTreg, les CPA présentes dans la tumeur. La présence de toutes ces cellules de l'immunité reflétant une surexpression de PD-L1, concorde avec le fait que les patients répondeurs aux antiPD-1/PD-L1, présentent des tumeurs avec un environnement plutôt inflammatoire. Inversement, avec un environnement moins inflammatoire, la thérapeutique semble moins bénéfique. Une biopsie est considérée comme pauvre en cellules immunitaires par rapport à la tumeur elle-même et des discordances d'expression de PD-L1 peuvent alors survenir entre la biopsie et sa pièce opératoire. L'expression de PD-L1 peut être influencée par la chimiothérapie, la radiothérapie et les inhibiteurs de tyrosine kinase. C'est dans ce sens que ce marqueur peut être remis en question au cours de la progression de la tumeur(39).

10% des carcinomes pulmonaires présenteraient une surexpression de PD-L1 en lien avec une stimulation d'oncogènes tels que les mutations EGFR et KRAS, ainsi que le réarrangement ALK.

Une recherche par Immunofluorescence, permettrait d'être plus précis sur cette analyse quantitative de l'expression de PD-L1.(39)

#### **D. Rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine est de plus en plus confronté à des patients atteints de cancers. Pour la plupart, les médicaments sont dispensés et administrés à l'hôpital tandis que pour une part grandissante d'entre eux, ils bénéficient d'un anticancéreux oral, dispensé en ville. La pratique des pharmaciens de ville face à cette tendance, évolue, elle aussi, pour mieux prendre en charge tous ces patients.

Tous ces anticancéreux sont très souvent synonymes d'effets indésirables importants et sont accompagnés de prescriptions de soins oncologiques de support, dispensés en ville. Il est parfois difficile pour les patients de se familiariser avec ces thérapeutiques souvent nombreuses et aux posologies complexes. De plus, les effets indésirables peuvent inquiéter les patients. Il est possible qu'ils aient besoin d'un professionnel de santé disponible et abordable facilement afin de l'orienter dans leurs questionnements. Le pharmacien d'officine peut d'ailleurs conseiller le patient dans sa prise de médicaments visant à prendre en charge ces effets indésirables et peut détecter si ceux-ci s'aggravent et, ainsi, pousser le patient à consulter son spécialiste plus rapidement.

Une transmission plus fluide d'informations entre la ville et l'hôpital serait intéressante (50). En effet, les pharmaciens d'officine seraient prêts à s'impliquer plus amplement dans la prise en charge de ces patients recevant leur traitement anticancéreux à l'hôpital mais venant chercher leurs autres traitements en ville. Il est toutefois mentionné que le manque d'informations sur les protocoles et les thérapeutiques mises en place à l'hôpital peuvent être un obstacle à cette amélioration de l'accompagnement en ville pour ces patients. Il serait, alors, intéressant de

réfléchir aux enjeux que peut avoir cette communication ville-hôpital et les bénéfices que pourrait en tirer le patient.

Comme un entretien pharmaceutique sur les anticancéreux oraux, nous pouvons imaginer qu'un entretien « soins oncologiques de support », soit développé et proposé aux patients pour les accompagner entre leurs cures. Cela pourrait permettre au patient de mieux gérer toutes ces nouveautés bouleversantes et qui s'enchaînent en général rapidement. Sur la base des entretiens pharmaceutiques créés pour les anticancéreux oraux, le mode de vie, la perception des traitements, une explication des posologies et des indications de ces médicaments de soins de support peuvent être abordés. Une remise d'un plan de prise peut être imaginée. Et pour finir, des conseils sur l'automédication, l'hygiène de vie et des informations sur les structures d'aide, tels que les espaces ressource cancer, dont peuvent bénéficier les patients atteint de cancer, pourraient être transmis.

Il est aussi possible d'imaginer qu'un aidant puisse assister aux entretiens. Ce sont des personnes en général très touchées aussi par ce bouleversement qu'est l'annonce d'un cancer. Il est important de ne pas les oublier et de leur apporter du soutien également.

Dans l'idéal, le lien ville-hôpital serait optimisé et les pharmaciens d'officine pourraient se former plus en profondeur sur la pharmacie clinique oncologique afin de se sentir plus compétent pour répondre aux attentes des patients et être un atout pour les équipes hospitalières.

## VI. Impact du microbiote

Le microbiote intestinal (MI) influence l'activité intestinale, mais pas uniquement, en effet, celui-ci est capable de communiquer avec de nombreux organes de notre corps, et participe indirectement au bon fonctionnement de notre système immunitaire. Certains le considèrent même comme étant un organe à part entière.

### A. **Rappel sur le microbiote**

D'après l'Inserm, un microbiote est « l'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux – qui vivent dans un environnement spécifique » (51).

Nous abritons des microbiotes différents en nous et sur nous, par exemple, le microbiote de la peau ou des poumons. Le microbiote intestinal est le plus peuplé, il abriterait entre  $10^{12}$  et  $10^{14}$  micro-organismes. L'intestin grêle et le côlon sont les zones les plus denses en micro-organismes.

La curiosité concernant le microbiote intestinal date depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Cela fait maintenant environ vingt ans que le microbiote intestinal intéresse particulièrement les chercheurs. Il devient de plus en plus connu, notamment dans sa composition grâce aux techniques de séquençage d'ADN haut débit et de la métagénomique (52). Il est d'ailleurs le microbiote le plus étudié dans les articles scientifiques.(53)

Le microbiote intestinal est composé de bactéries, d'archées, de levures ainsi que de champignons filamenteux et de virus. La composition détaillée de celui-ci est encore difficile à décrire puisqu'il existe des variations individuelles pour chaque individu, même si une grande partie de celle-ci reste semblable pour toute la population. Les variations dépendent de la génétique et de facteurs environnementaux. De plus, toutes les bactéries de notre microbiote ne sont pas cultivables, ce qui explique les difficultés rencontrées pour décrire précisément la composition de ce microbiote. Aussi, les échantillons fécaux ne seraient pas le reflet exact du microbiote intestinal (54).

### 1. **Composition**

Il existerait près de 1000 espèces gastro-intestinales de bactéries. La première à avoir été identifiée est *Escherichia Coli*, en 1885 (54). Les groupes, ou phylum, les plus représentés sont les Firmicutes, les Bacteroidetes et les Actinobacteria. Les Protéobactéries sont moins représentées (53,54).

Concernant les Archées, il y a 3 isolats dans notre microbiote intestinal (*Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* et *Methanobrevibacter ruminantium*) (54).

Pour ce qui est des Eucaryotes, on retrouve des espèces de *Candida*, d'*Aspergillus* et *Penicillium*. Ils sont peu représentés à part *Candida albicans* et *Candida rugosa* (54).

## 2. Rôles

Le microbiote intestinal remplit de nombreuses fonctions, telles que des fonctions digestive, métaboliques, immunitaires et neurologiques (51).

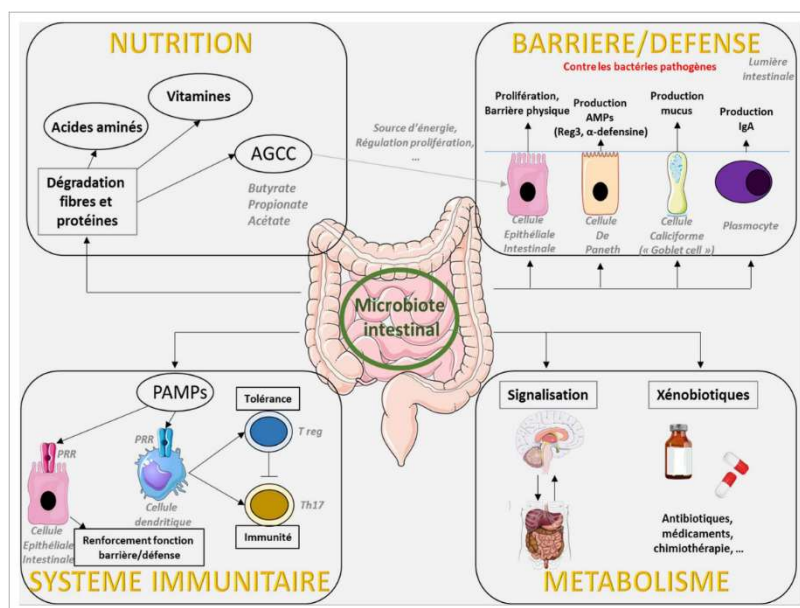


Figure 49: Rôles du microbiote intestinal (47)

La fonction nutritionnelle du microbiote intestinal permet de transformer les fibres et les protéines non digestibles de notre alimentation. Grâce aux bactéries, ces éléments vont être dégradés en vitamines, acides aminés et acides gras à chaînes courtes, utilisables par notre organisme.

Ces acides gras à chaînes courtes (AGCC), relient étroitement la fonction nutritionnelle de microbiote intestinal à sa fonction immunitaire. Ils résultent de la dégradation de polysaccharides complexes. On retrouve le butyrate, produit principalement par les Firmicutes, le propionate, produite plutôt par les Bacteroidetes et enfin les acétates. Ils vont jouer un rôle de messenger intervenant dans de nombreuses interactions. Ils pourraient influencer, la régulation de la prolifération, la diminution des dommages de l'ADN, mais aussi l'induction de l'apoptose, la régulation de la phagocytose et la production de cytokines (53).

Les AGCC peuvent, aussi, veiller à l'intégrité de la barrière intestinale en favorisant l'assemblage des jonctions serrées des entérocytes et en stimulant la production de mucus protecteur de l'épithélium intestinal. (55)

Dans sa participation au bon fonctionnement du système immunitaire, le microbiote intestinal intervient au niveau du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses), de l'immunité innée avec le renforcement de la défense antimicrobienne et l'immunité adaptative avec la modulation de l'orientation pro ou anti-inflammatoire des lymphocytes.

Il assure aussi une réelle fonction de barrière anti-pathogènes afin de les empêcher de proliférer et passer à travers la muqueuse intestinale.

Enfin, sa fonction métabolique l'implique dans la prise en charge de xénobiotiques. Cela concerne aussi sa connexion avec le cerveau via des moyens de signalisation particuliers.

### 3. Développement

Pour remplir ces fonctions, le microbiote intestinal doit être correctement formé.

C'est dès la naissance que celui-ci se constitue. Un accouchement par voie basse est très bénéfique pour l'évolution du microbiote du bébé. Il faut retenir que le microbiote de la mère serait très important même durant la vie fœtale pour permettre le bon développement du futur bébé. Ce microbiote va ensuite se développer selon l'influence de la génétique, l'environnement, de l'hygiène de vie, des aliments, mais aussi des maladies et des traitements qu'aurait pu subir l'individu (51). Cela va influencer notamment les variations interindividuelles de la composition du microbiote.

Les étapes de la petite enfance et de l'enfance sont primordiales dans le processus de maturation de celui-ci.

#### B. Microbiote et immunité

De nos jours, le lien entre le microbiote intestinal et l'immunité de l'hôte est reconnu. Il est admis aussi que les modifications de ces interactions microbiote-hôte, peuvent influencer l'état de santé de l'individu. La description précise des mécanismes qui entrent en jeu dans cette coopération sont, toutefois, encore à approfondir. (56)

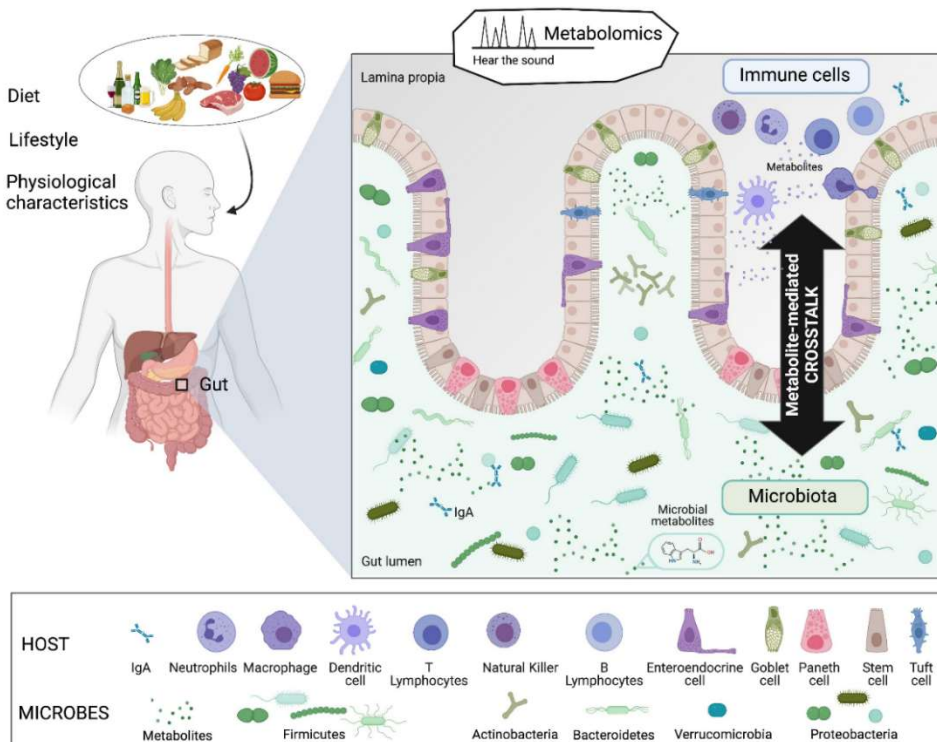


Figure 50: Communication entre le microbiote et l'hôte (50)

Le microbiote interagit constamment avec l'hôte. Une coopération entre ces deux éléments permet de construire un système immunitaire compétent avec une barrière efficace et sans inflammation excessive.

## 1. Tolérance et défense contre le microbiote intestinal

Pour cohabiter, notre organisme, l'hôte, doit tolérer notre microbiote et ne pas le détruire. Effectivement, ces microorganismes ne possèdent pas de signaux génétiques permettant au système immunitaire (SI) de les reconnaître comme des cellules à ne pas attaquer. Il y a donc des mécanismes permettant de contenir ces bactéries dans la lumière intestinale et faisant en sorte que leur contact avec les cellules de l'immunité pouvant déclencher une réaction inflammatoire, soit restreint.

Nous retrouvons d'une part des cellules productrices de mucus. Elles sécrètent une bicouche de mucus entre le microbiote et les cellules épithéliales intestinales. La couche la plus externe est en contact avec le microbiote et plus on s'approche des entérocytes, plus le mucus est pauvre en micro-organismes, voire stérile. (57) Ce mucus est d'ailleurs plus présent et dense dans le côlon et moins de structures immunitaires y sont présentes. Les interactions avec la flore intestinale sont donc moindres, contrairement à l'iléon, où les interactions sont les plus nombreuses grâce à la proximité des deux acteurs.(58)

Nous retrouvons ensuite les cellules de Paneth, localisées dans des cryptes de la muqueuse, proche des cellules souches renouvelant l'épithélium intestinal. Ces cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens empêchant la multiplication incontrôlée des micro-organismes.

Les entérocytes sont, aussi, reliés entre eux par des jonctions serrées qui empêchent le passage des cellules du microbiote à cet endroit tout en permettant la captation correcte des nutriments via les microvillosités des cellules intestinales (58).

Il y a aussi un système de reconnaissance de motifs moléculaires communs aux bactéries, appelés PAMPs (Pathogens associated molecular Patterns) reconnus par des récepteurs tels que les PRR (Pattern recognition récepteur) des cellules de l'immunité innée ou des cellules épithéliales intestinales (CEI). Parmi les PRR, on retrouve le TLR (Toll like receptor) et le NLR (NOD like receptor).

Quand les PAMPs sont reconnus par leurs PRR, ils activent la sécrétion d'IgA (Immunoglobuline A), d'IL-22 et même de peptides antimicrobiens. Permettant la défense de l'organisme et en même temps la tolérance du microbiote.(53,58)

Pour ce qui est de l'immunité adaptative, le microbiote intestinal peut réguler l'activité des LT Th17, pro-inflammatoires et des LTreg, anti-inflammatoires.

Des cellules de l'immunité innée, comme les cellules dendritiques (CD), reconnaissent parfois des Ag, à la surface de ces bactéries par exemple, et déclenchent une réaction inflammatoire. Toutefois, comme nous l'avons vu, un bon système immunitaire permet à la réponse inflammatoire de ne pas s'emballer. Il s'agit d'un état d'équilibre où le microbiote intestinal, bien que ne portant pas notre matériel génétique, est toléré au sein de notre lumière intestinale.

Les défenses immunitaires intestinales s'organisent autour du MALT et du GALT.

Le MALT correspond au tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Il regroupe des cellules de l'immunité adaptative, des plasmocytes sécrétant des IgA, des LT CD4+ activés et mémoire et des cellules dendritiques tolérogènes. Des cellules lymphoïdes innées (ILC) en font aussi partie. Elles participent notamment à la sécrétion de peptide antimicrobien par les entérocytes, à la suite de la libération d'IL-22.

Les IgA restent l'élément principal dans cette activité du MALT. Ils vont empêcher la colonisation des germes commensaux et pathogènes au niveau de l'épithélium, en déclenchant un mécanisme de défense ne mettant pas en jeu la cascade du complément pour ne pas détruire la muqueuse.

Le GALT est le tissu lymphoïde associé à l'intestin. Il regroupe les ganglions mésentériques, et les plaques de Peyer.

Il est question, notamment, de mise à disposition de nutriments pour les bactéries du microbiote intestinal et de sécrétion de métabolites par ces derniers.

Les acides gras à chaîne courte (AGCC) font partie des métabolites excrétés par certaines bactéries à la suite de la fermentation de fibres de l'alimentation.

Chez la souris, il a été démontré qu'ils sont capables de se fixer à un récepteur présent à la surface de LTreg du côlon et permettraient de contrôler la réponse inflammatoire intestinale. Cela empêche une réponse immunitaire démesurée de notre organisme contre les micro-organismes de notre microbiote et favorise la cohabitation avec celui-ci. Dans une étude chez la souris, les AGCC produits par les bactéries commensales ont interagi avec les LTreg et ont, ainsi, protégé ces souris contre des colites.(59)

Une bactérie retient l'attention des chercheurs pour son influence sur le SI. C'est la bactérie segmentée filamenteuse. Elle a été étudiée chez des souris et retrouvée chez de nombreux mammifères. C'est une bactérie apparentée au genre des *Clostridium*, et qui a besoin d'adhérer à l'épithélium de l'intestin grêle. Elle est retrouvée en abondance dans l'intestin grêle, au niveau des villosités des entérocytes et des plaques de Peyer. Cela lui serait nécessaire pour capter les nutriments dont elle a besoin pour vivre. Ce contact rapproché serait la spécificité de cette bactérie qui la rend intéressante dans la stimulation du SI. Elle est d'ailleurs très importante dans la période post natale, puisqu'elle permet de stimuler les défenses immunitaires de son hôte et permet ainsi le bon développement du tissu lymphoïde local, comprenant les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolées. En résulte une sécrétion d'IgA et l'activation de lymphocytes T pro-inflammatoires et régulateurs.

## **2. Métabolites influençant le système immunitaire**

### *a) Concept général*

Des études plus récentes, autour des années 2020, permettent de décrire des métabolites provenant du microbiote intestinal, influençant l'immunité de l'hôte. En effets, ces métabolites peuvent être regroupés en deux catégories. Il y a les métabolites solubles issues des micro-organismes et il y a des composants membranaires. Ces métabolites sont même appelés les « immunométabolites ».

Ils peuvent avoir un effet localisé dans l'intestin, c'est-à-dire dans la lumière intestinale et sur les cellules épithéliales intestinales ainsi que sur les cellules immunitaires après diffusion. Ils peuvent, donc, aussi, avoir un effet systémique, et toucher plus largement les fonctions biologiques de notre organisme.(56)

Parmi, les métabolites solubles, nous pouvons retrouver les AGCC avec le butyrate, propionate et acétate, il y a le lactate, le succinate, les vitamines B, des acides aminés, les nucléotides, les nucléosides, avec l'inositol et les acides biliaires secondaires.(56)

Voici des schémas résumant les activités de certains de ces métabolites solubles.

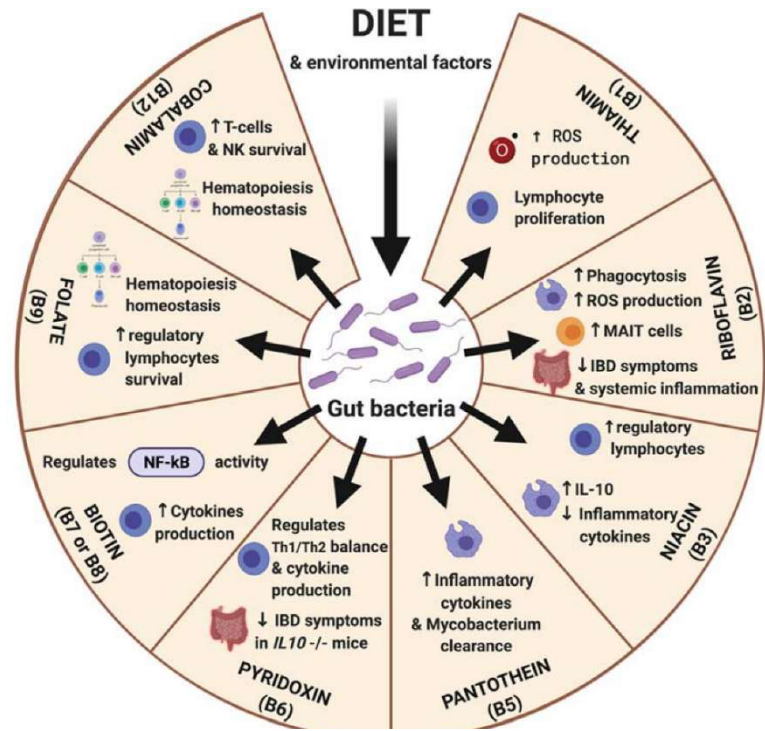


Figure 51 : Impact des vitamines B sur l'immunité (50)

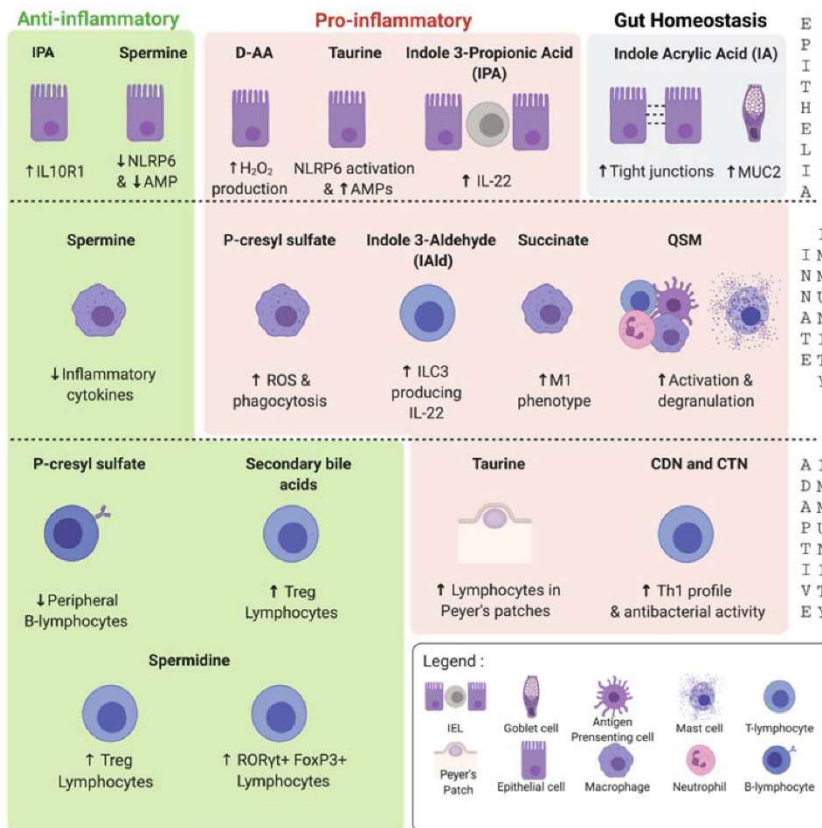


Figure 52 : Propriétés immunomodulatrices des principaux métabolites solubles décrits sur les cellules épithéliales et les cellules immunitaires innées et adaptatives (50)

Les métabolites membranaires, ont une interaction avec l'immunité par des moyens complexes qui restent à élucider. Des phénomènes d'endocytose et de diffusion passive seraient impliqués suite à la formation de vésicules. Les sphingolipides et les acides lipotéichoïques font partie de cette classe de métabolites.

Le tableau de l'annexe 6 résume les classes de métabolites et leurs principaux rôles sur l'immunité.(56)

Nous retrouvons, ensuite, les peptides antimicrobiens (PAM) qui perturbent la membrane des bactéries et font partie de l'immunité innée. La sécrétion de ces molécules est régulée, notamment par la présence de micro-organismes dans l'intestin et la reconnaissance de ceux-ci via les récepteurs PRR. La régulation des PAM dépend aussi de la sécrétion d'IL-22, une cytokine intervenant dans la défense des muqueuses. En retour, les PAM, peuvent favoriser la croissance de certaines souches bactériennes et ainsi façonner le microbiote intestinal. Des recherches in vivo sont nécessaires pour affirmer plus précisément leur rôle.

Il est important de retenir que cette coopération est bidirectionnelle. Il existe donc des métabolites dérivés des cellules immunitaires qui influencent le microbiote.

Ils sont issus de la transformation de molécules en métabolites par les cellules immunitaires. Ils ont par la suite une action sur le microbiote qui interagit à nouveau avec le système immunitaire. L'exemple de l'acide rétinoïque illustre ce processus. Il est issu de la transformation du rétinol par une enzyme dont l'expression de son gène est régulée par des bactéries intestinales. Il joue un rôle dans la différenciation des cellules T auxiliaires appartenant à la réponse innée.

Pour finir, des cellules intestinales peuvent sécréter des métabolites imitant les métabolites bactériens. Il s'agit du mimétisme métabolique. Ces métabolites joueraient un rôle dans l'expression des gènes bactériens, et, ainsi pourraient contribuer à la communication entre micro-organismes, notamment à propos de la densité des populations, via le quorum sensing.

Ce sens d'interaction est moins évident à décrire, puisqu' à l'heure actuelle, il n'y a pas encore d'études décrivant des métabolites précis issus de notre système immunitaire impactant la composition et les fonctions de notre microbiote intestinal.

Il y a pour autant, des études qui caractérisent une modulation rapide du MI en réponse à une activation du SI aiguë ou chronique. Selon l'intensité et la durée de la réponse immunitaire, le MI, se modifie concernant sa composition mais aussi sa fonction et cette réponse différera selon les caractéristiques de départ de la flore intestinale. C'est-à-dire qu'un microbiome ne réagira pas de la même façon qu'un autre dans un même contexte. (56)

#### *b) Focus sur le Butyrate*

Concernant le butyrate, une étude récente de juin 2024, expose des résultats observés chez l'homme (60). D'après l'analyse de deux cohortes européennes, dans la population générale, les personnes possédant un microbiote plus riche en bactéries productrices de butyrate, seraient mieux protégées contre le risque d'hospitalisation pour maladies infectieuses. 5,6 % des patients inclus dans l'analyse, ont été hospitalisés ou sont décédés durant le suivi et présentaient un microbiote différent des autres patients.

### 3. Dysbiose

Une dysbiose caractérise un dérèglement dans la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal.

La définition d'une « dysbiose intestinale » d'après l'Académie de médecine est la suivante :

« Déséquilibre de la flore intestinale associé à des conséquences néfastes pour l'hôte. Les principales causes de dysbiose sont une infection virale, bactériologique ou parasitaire, un changement d'environnement ou d'alimentation, un déficit immunitaire, une prise médicamenteuse, en particulier d'antibiotiques.

La dysbiose est impliquée dans le déterminisme de nombreux états pathologiques. Des maladies aussi diverses que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, la colite à *Clostridium difficile*, des maladies intestinales chroniques, l'hépatite pseudo-alcoolique ou NASH, certains cancers, la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme, l'eczéma, des maladies neurologiques ...ont été associées à des perturbations quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal »

Nous comprenons bien que cette dysbiose exerce une influence dans le cadre de certaines pathologies digestives, comme les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin). Il est, cependant, encore difficile de savoir si la dysbiose est la conséquence de la pathologie ou si elle fait partie des causes. Quoiqu'il en soit, ces dysbioses jouent un rôle important dans certaines pathologies digestives et même extra digestives comme dans l'obésité, la spondylarthrite ankylosante et le cancer.(53)

## C. Microbiote et cancer

Le microbiote intestinal influence les mécanismes de cancérogenèse et de défenses antitumorales de notre organisme.

### 1. Interactions entre microbiote intestinal et cellules tumorales

Il a été au centre de nombreuses études avec des modèles murins. Les souris étaient gnotobiotiques, c'est à dire que leur microbiote intestinal était élevé dans des conditions sanitaires spécifiques permettant de contrôler la flore microbienne. Des souris en environnement stérile étaient souvent utilisées en comparaison à des groupes témoins génétiquement identiques mais colonisés avec un microbiote, pour réussir à étudier les phénomènes liés au microbiote intestinal et à la pathogenèse.

Plusieurs éléments ont été observés tels que (55):

- L'inflammation augmente le risque de développement d'un cancer. Une colite peut augmenter le risque de survenue d'un cancer colorectal. Deux souches de bactéries commensales, *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis*, présentes dans le MI des souris, peuvent induire des colites. Toutefois, seule *E. coli* peut provoquer un cancer colorectal, dû à la présence d'enzymes synthétisant la colibactine. Il s'agit d'une génotoxine, provoquant des lésions de l'ADN. Ces enzymes sont codées par des polykétide synthases (pks). Chez l'homme, des souches de *E.coli* + *pks* seraient augmentées dans le MI d'individus présentant une MICI et/ou ayant un cancer colorectal.
- La présence de *H. hepaticus* chez un groupe de souris a déclenché l'infiltration de macrophages et de polynucléaires neutrophiles dans les tissus. Ces cellules immunitaires ont relargué des cytokines, des chimiokines et des espèces réactives de l'oxygène. Cela a provoqué des lésions de l'ADN et de l'ARN et favorisé l'apparition d'un cancer colorectal.
- L'obésité est un facteur de risque dans de nombreux cancers. L'inflammation liée à l'obésité serait en partie associée à ce phénomène. D'une part, des bactéries du phylum Firmicutes étaient enrichies dans le MI des souris obèses. Ces bactéries sont, notamment, impliquées dans l'extraction facilitées des calories de l'alimentation chez l'hôte. D'autre part, chez les souris obèses, ayant développé un cancer hépatocellulaire, les bactéries du groupe IX du genre *Clostridium* s'étaient densifiées. Ces dernières sont impliquées dans la transformation des acides biliaires primaires en acide biliaire secondaire, appelé l'acide désoxycholique (DCA). Les taux de DCA, dans la circulation sanguine étaient donc augmentés chez ces souris. Cet acide biliaire secondaire produit des radicaux libres et endommage l'ADN. De plus, après un traitement antibiotique, les taux de DCA chute et la survenue des cancers hépatiques chez ces souris obèses, exposées à un agent cancérogène a diminué. Enfin, en augmentant la sécrétion des acides biliaires par l'acide ursodésoxycholique, on remarque la même tendance. (55)
- L'inflammation créée par le microbiote intestinal peut jouer un rôle dans le développement de la tumeur, plus que dans son initiation. La reconnaissance d'un lipopolysaccharide bactérien par le récepteur TLR4 des cellules de l'immunité peut activer la prolifération cellulaire et inhiber l'apoptose. Ces effets seraient en faveur de l'expansion tumorale. Le TLR5 influence la survenue d'un syndrome métabolique et le TLR2 est très intéressant

concernant la tolérance immunitaire. Ce dernier reconnaît le polysaccharide A de *B. fragilis* et ne déclenche pas de réponse immunitaire. Lorsqu'il n'y a pas de reconnaissance entre le récepteur et son ligand, la réponse Th17 est activée et détruit les bactéries.(61)

La limite de ces études est qu'elles ne sont pas toutes transposables à l'homme, et ne permettent donc pas à elles seules de comprendre ce qu'il se passe chez l'homme.

Le microbiote intestinal peut faire partie des facteurs environnementaux qui influencent la cancérogenèse. De plus, il peut être considéré comme relativement maîtrisable. Cela est possible grâce à deux caractéristiques. Il est fortement quantifiable et il reste globalement stable chez son hôte malgré les expositions à des agents externes.

Il faut toutefois garder en tête que l'alimentation peut influencer grandement la qualité du microbiome tout comme la prise d'antibiotiques. Le rôle des probiotiques et des prébiotiques restent, alors, une piste intéressante dans la chimioprévention.(61)

## **2. Mécanismes impliqués dans la tumorigenèse**

Les micro-organismes de notre intestin ont donc, un impact sur le développement et/ou la progression des cancers. Ils entrent en jeu selon des effets dépendant du contact, c'est à dire entre ces micro-organismes et les cellules de la muqueuse et même dans le micro-environnement tumoral (TME). Ils, ont aussi des effets indépendants du contact, via les métabolites microbiens ou des vésicules de membrane externe (OMV) des bactéries, qui peuvent rejoindre la circulation sanguine et agir sur des organes plus éloignés. Ce dernier mécanisme est plus difficilement compris. (55)

Voici des tableaux reprenant certains concepts de mécanismes impliqués dans le développement et/ou la progression des cancers, dépendant du contact ou indépendants du contact.(55)

Tableau 7 : Effets sur la cancérogenèse dépendants du contact avec le microbiote intestinal (49)

Interactions dépendantes du contact				
Lieu	Surface de la muqueuse	Organes lymphoïdes primaires (Moelle osseuse, thymus)	Organes lymphoïdes secondaires (GALT, ganglions lymphoïdes, rate)	TME
Effet	<p><b>Génotoxicité</b>  <b>Prolifération</b> des cellules épithéliales                      Transformation de l'épithélium intestinal en état précancéreux</p>	<p><b>Radioprotection</b> après stimulation de l'hématopoïèse par le microbiote                      (Surtout en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques)</p>	<p><b>Interaction avec les LT et les CD :</b>                      Amélioration de la réponse TH17                      Production d'IFN                      Présentation d'Ag                      Signalisation de l'IFN-1, de l'IL-12 et du TLR4.</p>	<p><b>Immunostimulation</b> via la présentation d'Ag microbiens spécifiques aux LT                      Immunosuppression par modification de l'homéostasie des LTreg et des TIL (lymphocytes infiltrant les tumeurs).</p>

Tableau 8 : Effets sur la cancérogenèse indépendants du contact avec le microbiote intestinal (49)

Interactions indépendantes du contact		
Lieu	Dans la circulation sanguine : Grâce aux métabolites microbiens et aux vésicules de membrane externe	
Effet	<u>Immunité innée :</u>	<u>Immunité adaptative</u>
	<b>Antitumoral</b> : attraction et activation des neutrophiles, production de TNF-alpha et ROS	<b>Co-stimulation</b> des LT

Concernant le TME, il a des particularités favorables à la carcinogenèse. Il est bien vascularisé et doté d'un environnement immunitaire plutôt tolérogène, ce qui permet aux microorganismes d'envahir le TME et de potentialiser le phénomène d'immunosuppression. De plus des recherches s'intéressent au potentiel métastatique des tumeurs qui pourrait être renforcé par certaines bactéries colonisant le TME. *Enterococcus* et *Streptococcus* seraient présents dans le TME de tumeurs du sein chez l'homme et faciliteraient le phénomène de métastases.(55)

Les vésicules de membrane externe permettent aux microorganismes de véhiculer leurs facteurs de virulence, protéines et matériel génétique dans la circulation sanguine. Ces OMV et les métabolites produits par le microbiote, peuvent entretenir le phénomène pro-inflammatoire et la prolifération cellulaire au sein du TME et participent, ainsi à la transformation des cellules saines en cellules malignes. Les bactéries, telles que *H. Pylori*, mais aussi des champignons, tels que *Malassezia* et des espèces de *Candida*, sont identifiées comme ayant des effets semblables à ceux décrits ci-dessus.(55)

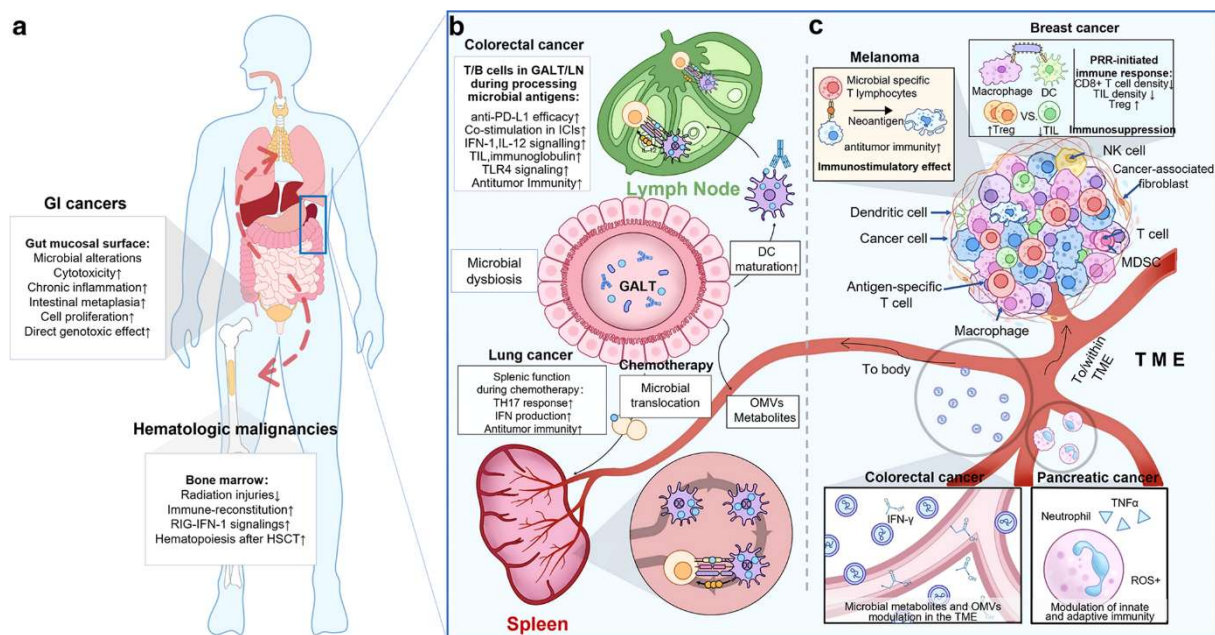


Figure 53: Schéma des interactions entre le microbiote intestinal et le développement du cancer (49)

Certains mécanismes moléculaires concernant l'impact des micro-organismes de notre flore intestinale sur l'oncogenèse ont pu être décrits. Ils ont lieu dans l'intestin ou au niveau du TME.

Des micro-organismes pathogènes colonisant notre microbiote intestinal, sont capables de déclencher une réponse inflammatoire et rompre la barrière muqueuse. Cela peut augmenter le risque de tumorigènes. D'autres peuvent endommager l'ADN et ainsi augmenter le risque de développement de cancer au niveau des cellules épithéliales (55).

Dans l'intestin, nous retrouvons, le dérèglement de la muqueuse intestinale. Les bactéries sont responsables d'un état inflammatoire qui peut devenir chronique. Elles peuvent, aussi, injecter des facteurs de virulence dans les cellules épithéliales et influencer la prolifération cellulaire.

Nous retrouvons, ensuite, la transduction de signaux anormaux. Ces messages aboutissent à des signaux perturbant le cycle cellulaire et favorisant la tumorigenèse.

Il y a aussi des altérations épigénétiques et des dommages de l'ADN par production de genotoxines. Il est aussi mentionné qu'il peut y avoir une altération de la réparation des dommages de l'ADN.

Nous retrouvons aussi des phénomènes de suppression immunitaire avec une influence sur le nombre de LT reg et de TIL proche des tumeurs. L'immunité antitumorale est alors affaiblie. Ceci est plutôt impliqué dans la prolifération tumorale et la formation de métastases.

Dans le TME, nous retrouvons une stimulation des défenses antitumorales par les métabolites issus des microorganismes. Ils peuvent, par exemple, augmenter la formation de mucus, favoriser la sécrétion d'IgA et augmenter l'activité des macrophages. Ces métabolites peuvent avoir un rôle antitumoral mais peuvent, par ailleurs, favoriser la tumorigenèse et augmenter le risque de développer des cancers.(55)

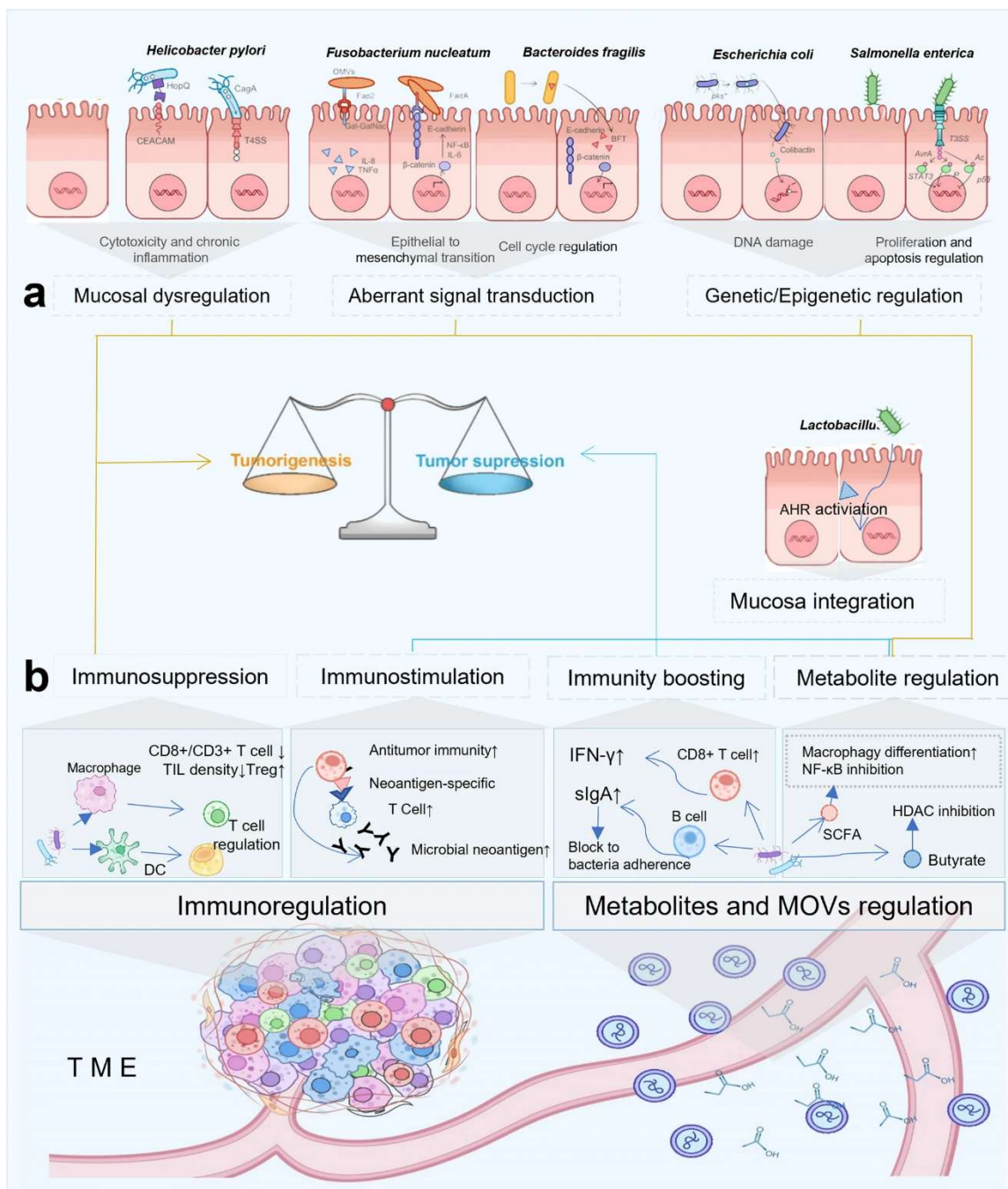


Figure 54: Mécanismes de la tumorigénèse microbienne et de la suppression tumorale (49)

Le a : représente les mécanismes des microbes impliqués dans la tumorigénèse et la suppression tumorale dans l'intestin. Et le b : Les mécanismes des microorganismes initiants la tumorigénèse et la suppression tumorale dans le TME.

Tableau 9: Tableau des microorganismes en lien avec le développement de cancers (49)

Micro-organismes favorisant le cancer		Micro-organismes freinant le cancer	
Nom des Micro-organismes	Type de cancer	Nom des Micro-organismes	Type de cancer
<i>Helicobacter pylori</i>	Cancer gastrique	<i>Lactobacilles</i> ( <i>L.rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L.fermentum</i> , <i>L reutri</i> )	Cancer du côlon, cancers du tube digestif
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Cancer colorectal	Bifidobactéries ( <i>B.longum</i> et <i>B.bifidum</i> )	Mélanome, protection des muqueuses et prévention des cancers affectant le rôle immunitaire
ETBF, souche pathogène de <i>Bacteroides fragilis</i>	Cancer colorectal	<i>Faecalibaculum rodentium</i> Homologue humain : <i>Holdemanella biformis</i>	Cancer colorectal
Virus d'Epstein-Barr	Lymphomes (instabilité chromosomique), cancers gastriques et carcinomes du nasopharynx (échappement immunitaire tumoral)	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Cancer colorectal

Le lien entre le microbiote et les cancers bronchiques serait d'ailleurs au-delà du microbiote intestinal puisque les bronches sont tapissées d'une muqueuse, peuplée par le microbiote bronchique qui présente une densité de bactéries élevée. L'environnement tumoral est donc d'une très grande proximité avec ce microbiote bronchique.

### 3. Cancer du poumon et microbiote

La notion de « axe intestin-poumon » est utilisée pour décrire les communications entre notre microbiote intestinal et nos poumons. Comme décrit précédemment, notre microbiote intestinal peut, grâce aux métabolites circulants et aux antigènes dérivés du microbiote, communiquer avec des organes à distance. Il s'agit des moyens principaux de communication. Il peut donc moduler l'homéostasie pulmonaire.(5,62)

Cet axe peut influencer le développement de maladies pulmonaires mais il peut aussi participer à la résistance des poumons et à leur capacité de récupération après la maladie.(62)

Le microbiote intestinal communique avec le microbiote pulmonaire. Il peut modifier l'immunité innée et adaptative. Cela serait possible grâce à des mécanismes indépendants du contact avec des cellules dendritiques, reconnaissant des Ag de bactéries de la flore intestinales, qui vont par la suite migrer vers les poumons grâce à des chimiokines, c'est le principe de « homing ».(62,63)

Ces mécanismes sont, eux aussi, récemment étudiés et nécessitent donc de plus amples études pour mieux caractériser ces connexions.

Il a été identifié que les patients atteints d'un cancer bronchique présentaient un MI différent des patients sans pathologie pulmonaire. Une diminution des protéobactéries telles que *Escherichia-Shigella*, *Kluyvera* et *Enterobacter* est mise en évidence chez les patients ayant un cancer bronchique. Les Firmicutes, comme *Faecalibacterium*, sont aussi moins représentés chez ces patients. Nous retrouvons, à l'inverse, une augmentation du nombre de Bacteroides, *Veillonella* et *Fusobacterium*. La barrière intestinale est perturbée et un profil inflammatoire intestinal et pulmonaire y est associé.(63) Ainsi, l'inflammation chronique induite par une dysbiose du microbiote intestinal serait associée à un effet pro-tumoral.(63)

Il y a toutefois des données qui semblent parfois contradictoires. Par exemple avec les études de Wei-quan Zhang et al. (64) où ils retiennent une augmentation du genre *Veillonella* chez les patients atteints de cancer du poumon, quand Yajuan Zheng et al. (65) en retiennent une diminution. Cela peut s'expliquer par le fait que les connaissances sur le rôle des souches bactériennes dans la cancérogenèse n'est pas encore bien connu et qu'une souche peut être protectrice ou tumorigène selon son environnement. Aussi, il est possible qu'une souche à elle seule ne puisse pas avoir d'influence significative dans la tumorigenèse.(62)

Globalement, la dysbiose intestinale peut participer à la tumorigenèse des cellules bronchiques en instaurant un microenvironnement favorable au développement et à la croissance tumorale. On y retrouve dans un premier temps une augmentation des effets pro-inflammatoires et une diminution des effets anti-inflammatoires qui tendent vers une inflammation systémique chronique et donc, un endommagement cellulaire. D'autre part, cette dysbiose peut aussi participer à la défaillance du système immunitaire sur son versant antitumoral et créer un environnement tolérogène pour la tumeur en développement. L'équilibre entre l'activation de l'immunité anti-tumorale et la tolérance immunitaire est rompu.(62)

Ces découvertes d'interactions, système immunitaire-cancer, immunité- microbiote et microbiote-cancer nous permettent de comprendre pourquoi le microbiote intestinal intéresse les chercheurs concernant l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses. Même si les données manquent encore chez l'homme, elles sont de plus en plus nombreuses et les chercheurs mettent en avant une forte relation entre le microbiote intestinal et l'efficacité des

traitements anticancéreux. Cette composante de notre organisme prend une part grandissante dans la considération de la prise en charge des patients dans certains cas et fait l'objet d'études pour mieux comprendre les mécanismes impliqués et les méthodes pour l'exploiter.

## D. Microbiote et immunothérapie

La place des biothérapies dans la prise en charge des cancers étant grandissante, les profils des patients qui en bénéficient sont de plus en plus différents et des divergences d'efficacité sont alors retrouvées.

### 1. Inhibiteurs de points de contrôles immunitaires

Concernant les anti-PD-1, des souches bactériennes intéressent les recherches car leur présence est liée aux bons résultats de cette immunothérapie.

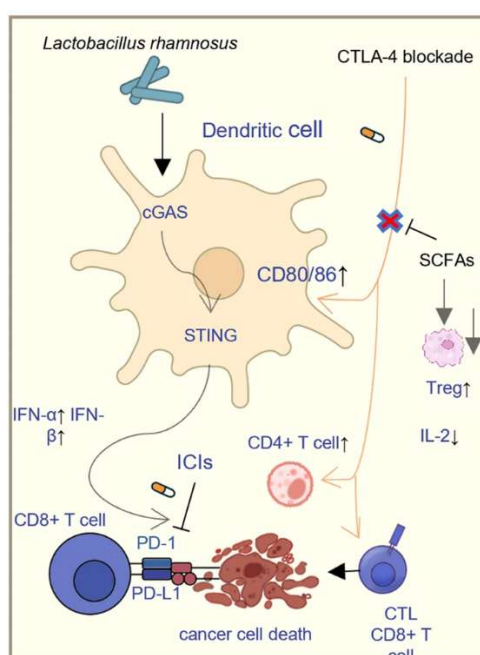


Figure 55 : Impact du microbiote intestinal sur l'immunothérapie (49)

Il a été identifié et démontré que la souche *Lactobacillus rhamnosus* potentialise l'activité des anti PD-1 en soutenant l'immunité antitumorale. Cette bactérie est capable d'activer la voie de signalisation cGAS-STING.(55)

cGAS est une enzyme permettant de condenser l'ATP et le GMP en GAMP cyclique (cGAMP). Ce dernier est reconnu par son récepteur STING, au niveau du réticulum endoplasmique. L'activation de STING, déclenche la production et la libération d'INF-alpha et INF-beta, faisant partie de la défense anti-tumorale. De plus, les LTCD8+ seraient aussi activés via cette voie de signalisation et complèteraient l'effet de suppression tumorale.(66)

On retrouve aussi des entérocoques impliqués dans le renforcement de l'immunité et ainsi, dans l'amélioration de l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Enfin, Bifidobacterium aiderait à la maturation des cellules dendritiques et à la stimulation des LTCD8+ cytotoxiques.

*Bifidobacterium bifidum* activerait les TIL-2, les LTCD4+ et LTCD8+, il favoriserait l'infiltration des cellules NK et activerait la sécrétion d'INF-gamma.(5)

Les Firmicutes aideraient à l'activation des LTCD8+ et peuvent diminuer les cellules immunitaires sécrétant de l'IL-8, une cytokine pro-inflammatoire.(5)

La vitamine B5 produite par des bactéries seraient aussi bénéfiques pour renforcer l'activité antitumorale en aidant à la production de cellules immunitaires anti tumorale, comme certains types de LT.(61)

## 2. Cancer du poumon

Un microbiote enrichi en *Bifidobacterium longum*, *Alistipes putredinis*, *Prevotella copri* et *Akkermansia muciniphila* améliorerait les effets des anti PD-1. Cela serait décrit par l'augmentation des TIL.

Le microbiote intestinal des patients prenant des ICI et ayant une réponse stable sous traitement est différent de celui des patients voyant leur cancer progresser. La flore bactérienne des patients répondeurs est plus riche que celle des patients non répondeurs. Deux souches sortent du lot dans le microbiote des patients dont la maladie stagne. Nous retrouvons *Escherichia Shigella* capable de stimuler les cellules dendritiques et *A. muciniphila* associée à une augmentation de monocytes. Ces résultats datant de 2021 de l'étude de He et al.(67) , peuvent être mis en correspondance avec d'autres résultats de 2018 de l'étude de Routy et al. sur la réponse des anti-PD1 contre des tumeurs épithéliales. Ces deux mêmes souches étaient ressorties, aussi, comme favorisant la réponse des patients à leur traitement par ICI (63).

Par ailleurs, la prise d'antibiotiques 2 mois avant le traitement ou 1 mois après cette injection, était en lien avec une survie globale moins importante que les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie. Cela s'expliquerait par la modulation du système immunitaire à cause de la dysbiose intestinale induite par les antibiotiques. La colonisation par les souches mentionnées précédemment ont permis de retrouver une réponse à l'immunothérapie. Une inhibition de la progression tumorale, la stimulation de l'immunité locale et la levée de l'inhibition des LT est retrouvée chez les souris traitées.

Le MI est alors source d'intérêt pour essayer de prédire la réponse au traitement. L'étude METABO-ICI tente de trouver une signature prédictive du microbiote qui pourrait renseigner sur la réponse au traitement.(65)

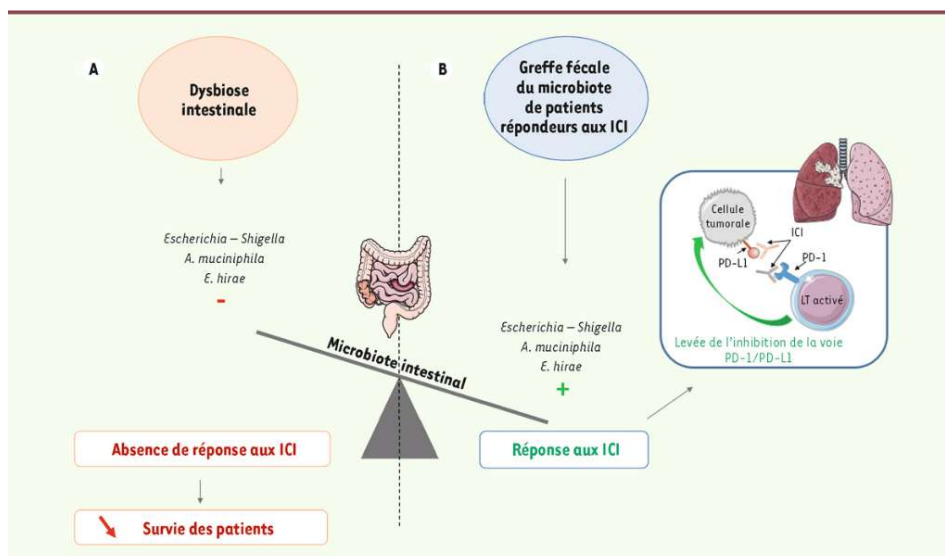


Figure 56: Schéma de l'impact de la modulation du microbiote intestinal sur la réponse aux immunothérapies dans le cancer bronchique (57)

### 3. NIVOLUMAB

#### a) Impact des souches bactériennes

La diversité du microbiote intestinal influence l'efficacité des anti-PD1 dans le traitement des CBNPC de stade avancé. Plus le microbiote comprend une diversité de micro-organismes, plus la stimulation du système immunitaire est importante et plus les anti-PD1 sont efficaces, c'est-à-dire qu'ils permettent de prolonger la survie des patients.

Une étude de 2019, s'intéressant à des patients chinois atteints de CBNPC avancés et traités par le Nivolumab, a permis de démontrer qu'un microbiote intestinal composé d'une multitude de micro-organismes différents, augmente la présence de LT CD8+ mémoire et de lymphocytes NK et, ainsi, potentialiserait les effets de l'anti-PD-1.

Le résultat de l'étude est que la survie sans progression de ces patients chinois, avec un microbiote diversifié était significativement plus longue que les patients ayant un microbiote pauvre en micro-organismes.(68)

Plus en détails, les 37 patients ont été inclus dans l'étude CheckMate 078 (NCT026133507) (69) et CheckMate 870 (NCT03195491) (70). Le principe était d'analyser la composition du microbiote intestinal grâce au séquençage de l'ARN ribosomique 16S dans des échantillons de selles. Les populations de cellules immunitaires ont été étudiées grâce à de la cytométrie de flux sur des échantillons de sang périphérique. La survie sans progression du cancer a été surveillée, pour mesurer l'efficacité de la thérapeutique, et, en lien, la qualité du microbiote intestinal a été relevée.

Deux sous-groupes ont pu être définis, avec, les patients répondeurs et les patients non répondeurs à la thérapeutique. Ils ont été constitués sur la base de critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides de type RECIST 1.1(71). Les patients répondeurs présentaient une réponse décrite comme partielle ou une maladie stable, contrairement aux patients non répondeurs qui voyaient la maladie progresser (68).

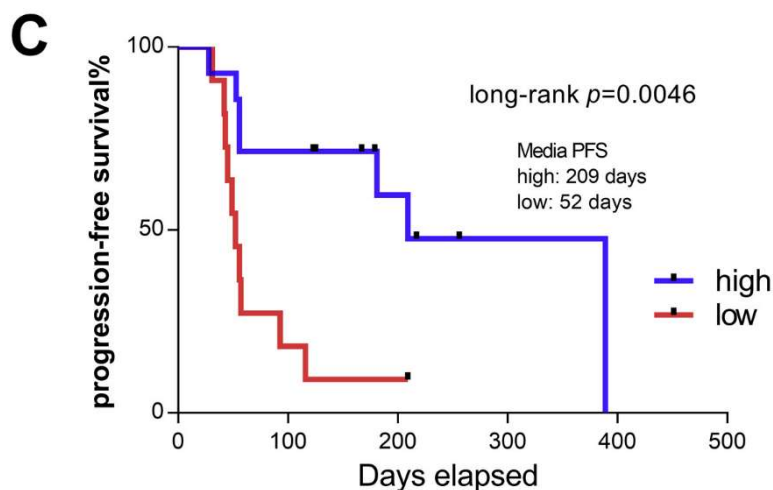


Figure 57: Graphique de Kaplan-Meier de la survie sans progression par le test de log-rank chez les patients à forte et faible diversité (62)

Le graphique représente en rouge, la survie sans progression des patients avec une faible diversité du microbiote intestinal et en bleu, celle des patients avec une diversité du microbiote intestinal importante. Il en résulte une survie sans progression médiane significativement ( $p = 0,0046$ ) supérieure (209 jours) pour le groupe avec une forte diversité, par rapport aux patients avec une faible diversité (52 jours).

L'étude a permis aussi de mettre en évidence des souches bactériennes présentes en quantité différentes dans les deux groupes.

Nous retrouvons *Ruminococcus unclassified* présente en plus grand nombre chez les patients du groupe non répondeur.

Pour le groupe répondeur, *Alistipes putredinis*, *Prevotella capri*, *Bifidobacterium longum*, *Lachnobacterium*, *Lachnospiraceae* et *Shigella* étaient retrouvées en quantités supérieures.

Ces bactéries sont, pour la majorité, des bactéries à GRAM -, pro-inflammatoires. Ces bactéries stimulant le système immunitaire, permettraient de déclencher une réponse inflammatoire et ainsi recruter des cellules de l'immunité dans le microenvironnement de la tumeur.

Cela est évidemment essentiel au bon fonctionnement des anti-PD1 et pourrait donc expliquer le lien entre les résultats obtenus sur l'efficacité du traitement dans chaque groupe.

Toutefois, cela pourrait être aussi en lien avec une toxicité importante de ces thérapeutiques qui sont souvent en lien avec un emballement de la réponse immunitaire.

Aussi, le traitement par Nivolumab ne modifie pas la composition du microbiote intestinal des patients inclus dans l'étude.

De plus, parmi les autres paramètres décrivant les patients, tels que leur âge, leur situation géographique, ou encore le mode de vie, le microbiote intestinal reste un facteur faisant une différence significative concernant l'efficacité du traitement par Nivolumab.

Cette étude apporte des informations très intéressantes et poussent à creuser dans cette direction afin de mieux comprendre le mécanisme impliquant le microbiote intestinal, l'inflammation et leur interaction avec les ICI.

D'autres preuves sont nécessaires pour affirmer plus précisément les propos expliqués précédemment.

Il en ressort tout de même que l'étude du microbiote intestinal est un bon candidat de biomarqueur pour aider à la prédiction de l'efficacité du traitement par Nivolumab chez les patients atteints de CBNPC avancé et ainsi affiner la sélection des patients qui pourraient bénéficier de ce type de thérapeutique.

Il pourrait, entre autres, constituer un moyen de potentialiser l'effet de l'immunothérapie dans le cas où il serait remanié avant l'administration de la thérapeutique. Cela demande des grandes études de cohorte pour constituer un niveau de preuve plus solide.(68)

## b) Impact des métabolites microbiens

Des métabolites bactériens ont attiré l'attention des chercheurs, pour leurs interactions avec les ICI selon certains cancers. Ils ont réussi à définir l'impact de ces métabolites sur le cancer des patients recevant une immunothérapie, en observant la réponse clinique.(5)

Les résultats chez les patients traités par Nivolumab pour leur CBNPC présentent des résultats avec une tendance différente selon la présence de ces divers métabolites bactériens(5) :

- Les AGCC (Acide valérique, acide acétique, butyrate et propionate) aident à obtenir une survie sans progressions plus longue
- Parmi les dérivés du tryptophane :
  - La lysine et la vitamine B3 favorisent une efficacité sur le long terme
  - Les 3-HAA (l'acide 3-hydroxyanthranilic) en faible concentration aident à obtenir une survie sans progression plus longue

Ces effets sont bénéfiques, mais d'autres concernant les dérivés du tryptophane sont plutôt défavorables. Selon la voie de métabolisation que va emprunter le tryptophane, le métabolite qui en résulte peut avoir un effet opposé par rapport à un autre métabolite. Nous retrouvons le pentan-2-one et le tridécane qui seraient plutôt associés à une progression du cancer plus rapide que chez les autres patients.(72)

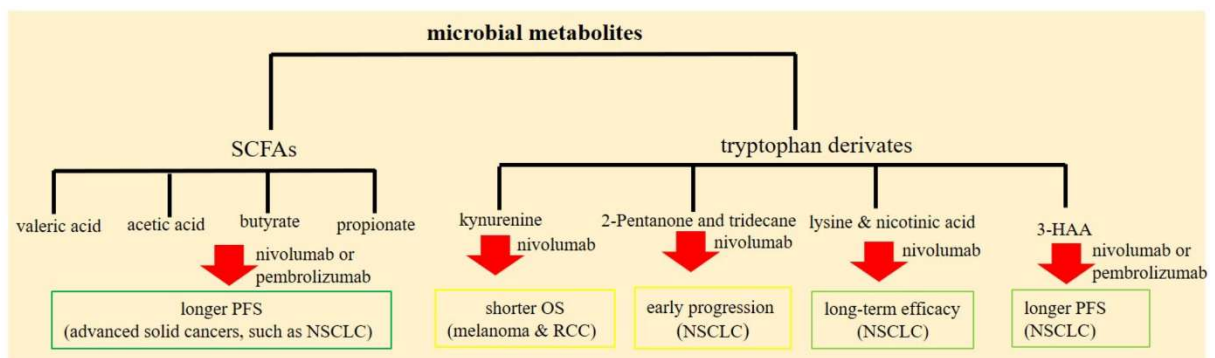


Figure 58: Métabolites bactériens associés à une réponse clinique favorable ou défavorable aux ICI selon le type de cancer (5)

SCFAs = AGCC

NSCLC = CBNPC

OS = survie globale

PFS = survie sans progression

Ces observations offrent une possibilité de prédiction de l'efficacité du Nivolumab dans le CBNPC grâce à une recherche dans les selles des patients. L'avantage est que cette méthode est non-invasive pour le patient.

### c) Impact sur la tolérance du traitement

Plus largement, en plus d'impacter l'efficacité des ICI, des souches bactériennes du MI, sont en lien avec l'amélioration de la tolérance chez la souris.

Les *Lactobacillus*, et plus particulièrement *L. reuteri*, seraient associés à une amélioration des colites induites par les ICI. (61) Cela est possible grâce à la capacité de cette souche à réduire l'inflammation dans l'intestin.

Elle pourrait diminuer le nombre d'ILC (cellules lymphoïdes innées) du groupe 3 (ICL3) dans la muqueuse. Ces cellules immunitaires sont associées à la survenue de colites induites par les ICI. *L. reuteri* est capable de recruter des cellules Treg, anti-inflammatoires, d'inhiber l'expression de gènes pro-inflammatoires et renforcer la barrière intestinale. (73)

### d) Etudes en cours

Etudes concernant l'évaluation des interactions entre microorganismes intestinaux et réponse aux anti-PD-1 (5) :

Tableau 10 : Etudes concernant les interactions entre le MI et la réponse aux anti-PD-1 (5)

Lien de l'étude	Nom de l'essai clinique
<a href="#">NCT04130763</a>	Capsule de transplantation de microbiote fécal (FMT) pour améliorer l'efficacité de l'anti-PD-1
<a href="#">NCT05008861</a>	Reconstruction du microbiote intestinal pour l'immunothérapie du CBNPC
<a href="#">NCT04729322</a>	Transplantation de microbiote fécal et réintroduction du traitement anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez les non-répondeurs anti-PD-1
<a href="#">NCT03341143</a>	Transplantation de microbiote fécal (TMF) chez les patients atteints de mélanome
<a href="#">NCT04734704</a>	Définition du rôle du microbiome cutané dans les événements indésirables liés au système immunitaire (SKINBIOTA)

[NCT05008861](#) est un essai clinique s'intéressant au CBNPC. Il étudie la reconstruction du microbiote intestinal dans l'immunothérapie du CBNPC. Des patients recevant notamment du Nivolumab reçoivent une transplantation du microbiote fécal. Cela vise à améliorer la qualité de leur microbiote intestinal dans le but d'améliorer la réponse et la tolérance du traitement par anti-PD-1. Les chercheurs observent alors des critères clinico-biologiques chez les patients concernés. L'étude a débuté en août 2021 et les résultats ne sont pas encore publiés.(74)

Ces découvertes nécessitent un approfondissement pour mieux comprendre les mécanismes et mieux manipuler cette composante de notre organisme pour éventuellement réussir à augmenter l'efficacité de ces thérapeutiques ou en diminuer les phénomènes de résistance et de toxicité.

Pour terminer, l'impact de la génétique sur le microbiote intestinal et le lien entre la tumeur et les flores extra intestinales selon l'emplacement des cellules cancéreuses est à explorer. Les techniques de séquençage pour caractériser le microbiote des patients et les espèces/souches impliquées dans la modulation des cancers et de l'efficacité de leur traitement sont encore à améliorer. Cependant, la recherche de souches caractéristiques d'un cancer et d'une immunothérapie est-elle envisageable ? Sans oublier la prise en compte des variabilités interindividuelles dans ce processus, qui compliquent l'identification précise d'un endotype, associé à un bon ou un mauvais répondeur aux anti-PD1 (75).

#### **4. Rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine est de plus en plus questionné sur le microbiote intestinal. Il doit alors transmettre des informations pertinentes et en accord avec le niveau de connaissance actuel.

Il peut conseiller les patients sur la façon dont ils peuvent le protéger, avec, par exemple, l'alimentation. Il peut mettre en garde contre les éléments qui le perturbent, comme les antibiotiques. Il peut sensibiliser au fait que les antibiotiques ne sont pas systématiques à chaque infection et qu'ils peuvent être délétères pour l'équilibre de la flore surtout quand l'observance n'est pas optimale, avec, par ailleurs, le risque de résistances aux antibiotiques. Il doit cependant rassurer le patient quant à sa nécessité pour soigner ou prévenir certains états infectieux. Il peut dispenser des probiotiques, dont il doit assurer le bon usage, pour tenter de le protéger ou le restaurer.

Comme vu précédemment, prendre soin de son microbiote intestinal, pourrait être bénéfique pour sa santé pulmonaire, pour son système immunitaire et donc pourrait augmenter les chances d'efficacité des immunothérapies anticancéreuses telles que le Nivolumab.

##### *a) Antibiotiques et probiotiques*

Beaucoup de questions sur l'utilisation des antibiotiques sont soulevées.

Ils pourraient être envisagés chez certains patients pour faire pencher la population bactérienne de la flore intestinale vers un profil de souches immuno stimulatrices plutôt que tolérogènes.(75)

Toutefois, concernant le cancer bronchique non à petites cellules, leur effet dysbiotique serait plus perturbateur et néfaste sur la population générale que bénéfique. Les patients atteints d'un cancer du poumon et présentant une dysbiose liée aux antibiotiques auraient un taux de survie plus faible. (63)

D'autre part, une étude de Kaderbhai et al. ne montre pas de modifications sur la progression du CBNPC qui pourrait être liées significativement à la prise d'antibiotiques chez les patients traités par Nivolumab.(5)

Les antibiotiques ont montré une efficacité dans l'amélioration de certains cancers. Ils ont permis de détruire certaines souches de bactéries entretenant le phénomène de tumorigenèse. Toutefois, cela augmente le phénomène de résistance aux antibiotiques et de

nombreuses bactéries commensales nécessaires au bon équilibre du microbiote intestinal, comprenant des souches protectrices contre le cancer, sont détruites. (61)

La transplantation fécale est une meilleure alternative pour restaurer la qualité du MI et déplacer les souches problématiques dont la présence était accrue et ainsi, prenaient la place des souches commensales bénéfiques. Ce moyen permet alors d'inverser la tendance et de permettre aux populations de micro-organismes protecteurs de reprendre leur place. Inoculer une culture de souches bactériennes intéressantes pour l'homéostasie du MI, serait une approche plus attrayante. (61)

Certaines souches probiotiques ont montré une efficacité chez des souris comme *L. casei* et *Lactococcus lactis* qui ont permis de diminuer l'inflammation et ainsi soulager des colites (61).

La question se pose concernant le développement d'«oncobiotes», permettant d'administrer par voie orale une souche ou un mélange de souches identifiées comme étant anti-tumorales, ou immunogènes et ainsi, contribuant à l'efficacité des thérapeutiques(75).

Cela pourrait servir à des patients identifiés comme ayant un microbiote plutôt défavorable à l'immunothérapie et pourrait élargir la sélection des patients, afin qu'ils deviennent de bons candidats à l'immunothérapie. Cela pourrait aussi permettre aux patients bon répondeurs d'augmenter ou faire perdurer l'efficacité de leur traitement.

Une utilisation comme traitement néoadjuvant ou adjuvant, pourrait peut-être compléter une prise en charge à base d'ICI. Il faut cependant rester vigilants par rapport à cette approche, car cela nécessite encore des précisions. Cela reste une piste à explorer mais n'est à l'heure actuelle pas une certitude chez l'homme.

Il faut, d'ailleurs, garder en tête que les probiotiques ne sont pas sans effets indésirables et pas sans règles de bon usage (76). Ils peuvent occasionner des ballonnements et une constipation. Surtout, ils ne sont pas recommandés chez les personnes très immunodéprimées, en raison d'un risque infectieux (77). Ils ne sont pas non plus recommandés chez les personnes porteuses d'un cathéter veineux central. Il faut des précautions particulières et un avis médical plus poussé pour ces patients (76).

Le pharmacien d'officine doit être vigilant à cette bonne utilisation des probiotiques. Des études sont encore nécessaires pour ajuster certains points concernant cette prise de probiotiques en général.

## *b) Alimentation*

Des habitudes alimentaires saines sont essentielles pour maintenir un bon état de santé et un bon microbiote intestinal. Cela fait partie de la prévention contre les cancers. Etant donné l'influence de l'alimentation sur le microbiote intestinal et l'utilité de celui-ci pour la transformation des aliments, il est important de communiquer les bons gestes à adopter.

Le pharmacien d'officine peut tout à fait rappeler ces bons comportements qui diminuent les risques de développement de cancers mais aussi qui, en général, sont bénéfiques pour beaucoup d'autres maladies.

Une alimentation la plus équilibrée et diversifiée possible est recommandée (78).

Il est très conseillé d'enrichir son alimentation en fibres grâce à la consommation de fruits, légumes et céréales.

Il faut limiter la consommation d'alcool et de tabac au maximum, limiter la consommation de viande rouge, surtout de produits préparés à base de viande rouge et le sel. La consommation excessive en produits laitiers doit être évitée et la prise de compléments alimentaires à base de Bêta-carotènes n'est pas favorable dans certains cas. Cela concerne d'ailleurs les cancers bronchiques (79).

Au-delà de la nutrition, la dénutrition chez les personnes atteintes de cancer peut être très néfaste. Le pharmacien d'officine peut être attentif sur ce point et alerter les médecins s'il remarque des signaux évocateurs (78).

Associé à tout cela, une activité physique régulière est grandement conseillée et un allaitement maternel serait aussi considéré comme protecteur (78).

L'officinal peut sensibiliser son patient sur l'importance d'avoir une bonne alimentation, de ne pas entamer de régimes particuliers et il peut veiller à ce que le patient n'entre pas dans une phase de dénutrition.

## VII. Conclusion :

La capacité d'échappement au système immunitaire des cellules tumorales est mieux comprise et décrite. Ainsi, les points de contrôles immunitaires sont un outil majeur dans le rétablissement de l'immunité antitumorale.

Le Nivolumab a démontré son efficacité dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancé. Il offre un bénéfice significatif pour les patients recevant cette thérapeutique et pourrait voir ses indications se multiplier.

Un phénomène de patients non répondeurs au Nivolumab et aux inhibiteurs de points de contrôle en général, ne cesse pourtant de survenir. Il est démontré que la composition du microbiote intestinal des patients diffère. Chez les patients non répondeurs il est moins riche et diversifié que chez les patients répondeurs.

Le microbiote intestinal communique avec le système immunitaire de l'hôte. En utilisant des moyens de communication dépendants ou indépendants du contact, il est capable de maintenir l'équilibre de cette immunité mais peut aussi contribuer à un mauvais fonctionnement de celle-ci en cas de dysbiose. Selon sa composition, il peut avoir un effet sur la carcinogenèse en la favorisant ou, à l'inverse, il peut réduire le risque de développement de tumeurs malignes et notamment, de tumeurs bronchiques non à petites cellules. Des souches commencent à être identifiées mais les mécanismes précis d'implication dans le processus de cancérogenèse et dans les phénomènes d'efficacité du Nivolumab sont encore à approfondir. Ils sont mieux décrits dans des modèles murins mais la transposition à l'homme est encore précoce, bien que prometteuse. Alors que le lien entre tous ces éléments est approuvé, l'explication manque encore de preuves chez l'homme et son exploitation est plutôt à l'état de suppositions.

Pourtant, la recherche chez l'homme s'active dans cette voie et pourrait apporter des réponses très intéressantes. Un pas est tout de même déjà franchi concernant l'exploitation du microbiote intestinal dans la réponse au Nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules. Il est très étudié en tant que biomarqueur prédictif de la réponse à la thérapeutique.

L'étape suivante est de découvrir s'il est possible de modifier la composition de celui-ci par des moyens tels que la transplantation de matériel fécal, par exemple, ou l'apport d'un mélange de probiotiques de façon à restaurer l'efficacité du Nivolumab ou au moins augmenter les chances de résultats bénéfiques avec la thérapeutique et même d'en diminuer la toxicité. Au-delà du moyen pour modifier la composition du microbiote intestinal, il est encore nécessaire de prouver si la modification du microbiote intestinal a un réel impact sur les résultats de progression des cancers bronchiques non à petites cellules.

Concernant le pharmacien d'officine, il est de plus en plus amené à rencontrer des patients atteints de cancers soignés à l'hôpital avec des nouvelles thérapeutiques responsables de toxicités importantes. Celles-ci sont prévenues et prises en charge, selon la gravité, avec des médicaments de ville. Elles peuvent d'ailleurs, présenter de nombreuses interactions pharmaceutiques. Le pharmacien doit donc être vigilant aux signaux renvoyés par le patient à ce propos et doit pouvoir dispenser les médicaments adaptés en toute sécurité.

Avec les nouvelles missions des pharmaciens et la création d'entretiens thérapeutiques, il pourra peut-être jouer un rôle plus approfondi dans la prise en charge des toxicités chez les patients et aider à la meilleure gestion des soins de support chez les patients sous anticancéreux même s'ils ne sont pas dispensés en ville.

Il est aussi dispensateur de probiotiques, voués à modifier sur un plus ou moins long terme le microbiote intestinal de ses patients pour diverses raisons ancrées dans la pratique officinale. Il se doit donc de rester attentif aux données concernant ces éléments faisant partie des produits en vente sans ordonnance. Il doit notamment faire attention aux situations dans lesquelles ils sont déconseillés surtout chez les patients atteints de cancers.

Enfin, le patient devenant de plus en plus acteur de sa santé, le pharmacien joue un rôle dans la prévention des cancers en général. Il peut transmettre les bons comportements à adapter pour limiter le risque de cancers bronchiques avec notamment le sevrage tabagique. Il pourra peut-être jouer un rôle important dans le dépistage organisé du cancer bronchique si cela se déploie dans l'avenir.

## VIII. Bibliographie

1. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2024;
2. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
3. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 12 janv 2022;12(1):31-46.
4. Richard C. Identification de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du nivolumab dans le traitement de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé.
5. Najafi S, Majidpoor J, Mortezaee K. The impact of microbiota on PD-1/PD-L1 inhibitor therapy outcomes: A focus on solid tumors. *Life Sci.* 1 déc 2022;310:121138.
6. Ilango S, Paital B, Jayachandran P, Padma PR, Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci-Landmark.* 1 mars 2020;25(6):1058-109.
7. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>
8. Ségala G. Futura. [cité 10 juill 2024]. Cycle cellulaire : prolifération des cellules saines. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/6/>
9. La consultation d'oncogénétique - Parcours de soins [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Parcours-de-soins/Consultation-d-oncogenetique>
10. Terme M, Tanchot C. [Immune system and tumors]. *Ann Pathol.* févr 2017;37(1):11-7.
11. CHUV [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Anatomie et physiologie. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/poumon/anatomie-et-physiologie>
12. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 15 juill 2024]. Les poumons. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/what-is-lung-cancer/the-lungs>
13. Anatomie, Histologie de l'appareil respiratoire [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://amar-constantine.e-monsite.com/pages/cours-pour-autres-specialites/anatomie-physiologie/elements-d-anatomie-et-d-histologie-du-systeme-respiratoire-part-1.html>
14. Cancer du poumon [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
15. Les cancers en France et dans les Hauts-de-France [Internet]. 2021 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/les-cancers-en-france-et-dans-les-hauts-de-france>
16. Cancer du poumon : points-clés - Cancer du poumon [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

17. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 1 janv 2016;11(1):39-51.
18. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2021;
19. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 9 juill 2024]. Tumeurs cancéreuses du poumon. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/what-is-lung-cancer/cancerous-tumours>
20. Infocancer [Internet]. 2024 [cité 10 janv 2024]. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements du cancer - Traitements systémiques - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - Synapse immunitaire - Point de contrôle - microbiote - cemiplimab. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
21. Physiopathologie [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://rochepro.fr/aires-therapeutiques/oncologie/cancer-bronchique/pour-votre-centre/pathologie/physiopathologie.html>
22. Mongiat-Artus P, Paillaud E, Albrand G, Caillet P, Neuzillet Y. Évaluation du patient âgé présentant un cancer. *Prog En Urol.* 1 nov 2019;29(14):807-27.
23. Bruijnen CP, Heijmer A, van Harten-Krouwel DG, van den Bos F, de Bree R, Witteveen PO, et al. Validation of the G8 screening tool in older patients with cancer considered for surgical treatment. *J Geriatr Oncol.* juin 2021;12(5):793-8.
24. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* [Internet]. 22 janv 2019 [cité 8 juill 2024];85(1). Disponible sur: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/10.5334/aogh.2419>
25. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Comment la pollution cause le cancer : découverte du chaînon manquant. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/cancerologie/comment-la-pollution-cause-le-cancer-decouverte-du-chainon-manquant>
26. Référence Cancer Bronchique Non à Petites Cellules [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/dsrc/cancer-bronchique-non-a-petites-cellules>
27. Les algorithmes de prise en charge des cancers bronchiques avancés et métastatiques en 2020 : traitements de 1<sup>re</sup> intention | N. Girard [Internet]. [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-thoracique/n-1-juin-2020/les-algorithmes-de-prise-en-charge-descancers-bronchiques-avances-etmetastatiques-en-2020-traitementsde-1reintention#article-figures-1>
28. Peiffer G, Underner M, Perriot J, Ruppert AM, Tiotiu A. [Smoking cessation and lung cancer screening]. *Rev Mal Respir.* nov 2020;37(9):722-34.
29. Je fais le point sur ma dépendance physique [Internet]. [cité 30 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/je-fais-le-point-sur-ma-dependance-physique>
30. Mathoulin J. Smoking Cessation in Pharmacies: Current Status and Perspectives. 5 mai 2021 [cité 30 avr 2025]; Disponible sur:

<https://policycommons.net/artifacts/15475300/sevrage-tabagique-en-pharmacie/16368656/>

31. Chatenoud L. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique? *médecine/sciences*. 1 déc 2002;18(12):1183-4.
32. ResearchGate [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Figure 1 Schéma des cellules appartenant au système immunitaire inné et... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-cellules-appartenant-au-systeme-immunitaire-inne-et-adaptatif-dapres-4\\_fig1\\_281470876](https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-cellules-appartenant-au-systeme-immunitaire-inne-et-adaptatif-dapres-4_fig1_281470876)
33. Liao P, Wang H, Tang Y ling, Tang YJ, Liang X hua. The Common Costimulatory and Coinhibitory Signaling Molecules in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Immunol* [Internet]. 23 oct 2019 [cité 12 juill 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.02457/full>
34. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. [cité 18 juill 2024]. Immunothérapie. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/immunotherapy>
35. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* [Internet]. 23 août 2017 [cité 18 juill 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2017.00561/full>
36. ALLIANCE CANCER [Internet]. [cité 18 juill 2024]. IMMUNOTOX. Disponible sur: <https://www.alliance-cancer.org/immunotox>
37. Terriou L, Vuotto F, Labalette P, Wemeau L, Scherpereel A, Fertin M, et al. Maladies Infectieuses: F. Vuotto.
38. Acthera [Internet]. [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html)
39. Duruisseaux M, Rouquette I, Adam J, Cortot A, Cazes A, Gibault L, et al. Efficacité des inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire PD- 1 . *Ann Pathol*. 1 févr 2017;37(1):61-78.
40. Nivolumab (OPDIVO®) [Acthera] [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Nivolumab\\_\\_\\_OPDIVOJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Nivolumab___OPDIVOJ_.html)
41. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment | OPDIVO® (nivolumab) [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.opdivo.com/nsclc>
42. VIDAL [Internet]. [cité 26 juill 2024]. OPDIVO 10 mg/ml sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/opdivo-10-mg-ml-sol-diluer-p-perf-157963.html>
43. Bristol Myers Squibb logo - Bristol Myers Squibb [Internet]. [cité 22 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.bms.com/media/media-library/corporate-resources/bms-logo.html>
44. Cara G. Comprendre l'épuisement du système immunitaire pour mieux soigner les cancers et les infections chroniques [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2021 [cité 30 avr 2025]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/comprendre-lepuisement-du-systeme-immunitaire-pour-mieux-soigner-les-cancers-et-les-infections-chroniques/43731/>
45. Passat T, Touchefeu Y, Gervois N, Jarry A, Bossard C, Bennouna J. [Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and

anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2018;105(11):1033-41.

46. ESMO. Patient Guide on Immunotherapy-Related Side Effects and Their Management [Internet]. [cité 29 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/patient-guide-on-immunotherapy-related-side-effects-and-their-management>
47. definition d'un biomarqueur oms - Recherche Google [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=definition+d%27un+biomarqueur+oms&sca\\_esv=af3c6ec1a5beb072&sxsrf=AHTn8zpFNdp3gKzgRwmVFfd7p\\_1L6tXZdg%3A1745435943194&ei=Jz0JaljZC8-LkdUPlOG62Q8&ved=0ahUKEwjliP3K7-6MAxXPRaQEHZaALvsQ4dUDCBA&uact=5&oq=definition+d%27un+biomarqueur+oms&gs\\_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcniAiH2RIZmluaXRpb24gZCd1biBiaW9tYXJxdWV1ciBvbXMyBRAhGKABMgUQIRigATIFECEYoAEyBRAhGKABSJQIUD9Y5wZwAXgBkAEAmAF9oA GOA6oBAZluMrgBA8gBAPgBAZgCBaAC3gPCAgOQABiWAXjWBBhHwgJGEAAYFhgewgIIEAAYFhgKGB7CAGgQABiiBBiJBclCBRAAGO8FmAMAIAYBkAYIkgcDMi4zoAeYEbIHAzEuM7gHxAM&sclient=gws-wiz-serp](https://www.google.com/search?q=definition+d%27un+biomarqueur+oms&sca_esv=af3c6ec1a5beb072&sxsrf=AHTn8zpFNdp3gKzgRwmVFfd7p_1L6tXZdg%3A1745435943194&ei=Jz0JaljZC8-LkdUPlOG62Q8&ved=0ahUKEwjliP3K7-6MAxXPRaQEHZaALvsQ4dUDCBA&uact=5&oq=definition+d%27un+biomarqueur+oms&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcniAiH2RIZmluaXRpb24gZCd1biBiaW9tYXJxdWV1ciBvbXMyBRAhGKABMgUQIRigATIFECEYoAEyBRAhGKABSJQIUD9Y5wZwAXgBkAEAmAF9oA GOA6oBAZluMrgBA8gBAPgBAZgCBaAC3gPCAgOQABiWAXjWBBhHwgJGEAAYFhgewgIIEAAYFhgKGB7CAGgQABiiBBiJBclCBRAAGO8FmAMAIAYBkAYIkgcDMi4zoAeYEbIHAzEuM7gHxAM&sclient=gws-wiz-serp)
48. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 1 janv 2015;27(1):39-46.
49. Flippot R, Fallet V, Besse B, Massard C, Wislez M, Vignot S. [Nivolumab, a new hope in non-small cell lung cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2015;102(12):1046-52.
50. Macé F, Boulin M, Cransac A, Pistre P, Peyron C. Patients sous anticancéreux : pratiques et attentes des pharmaciens officinaux. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2024;111(2):176-89.
51. Inserm [Internet]. [cité 13 août 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
52. VIDAL [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Microbiote intestinal : pour en finir avec certains mythes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30421-microbiote-intestinal-pour-en-finir-avec-certains-mythes.html>
53. Dougé A, Bay JO, Ravinet A, Scanzi J. Microbiote intestinal et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2020;107(1):72-83.
54. Rajilić-Stojanović M, Smidt H, De Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol*. sept 2007;9(9):2125-36.
55. Zhao LY, Mei JX, Yu G, Lei L, Zhang WH, Liu K, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*. 13 mai 2023;8(1):1-27.
56. Clément Caffaratti, Caroline Plazy, Geoffroy Méry, Abdoul Razak Tidjani, Federica Fiorini, Sarah Thiroux, et al. Ce que nous savons jusqu'à présent sur le dialogue entre le microbiote et l'immunité intestinale à médiation métabolique et comment entendre le son de cette diaphonie. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/6/406>
57. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):961-7.
58. Kolopp-Sarda MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Rev Francoph Lab*. 1 juill 2016;2016(484):39-47.

59. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science* [Internet]. 2 août 2013 [cité 15 févr 2025]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1241165>
60. Kullberg RFJ, Wikki I, Haak BW, Kauko A, Galenkamp H, Peters-Sengers H, et al. Association between butyrate-producing gut bacteria and the risk of infectious disease hospitalisation: results from two observational, population-based microbiome studies. *Lancet Microbe*. sept 2024;5(9):100864.
61. Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis*. févr 2014;35(2):249-55.
62. Liu X, Cheng Y, Zang D, Zhang M, Li X, Liu D, et al. The Role of Gut Microbiota in Lung Cancer: From Carcinogenesis to Immunotherapy. *Front Oncol*. 19 août 2021;11:720842.
63. Pronost M, Duflot I, Motte A. Le microbiote intestinal - Un acteur de la réponse aux immunothérapies dans le cancer pulmonaire ? *médecine/sciences*. 1 nov 2022;38(11):963-5.
64. Zhang WQ, Zhao SK, Luo JW, Dong XP, Hao YT, Li H, et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer. *Am J Transl Res*. 2018;10(10):3171-85.
65. Sannicolo S, Giaj Levra M, Le Gouellec A, Aspord C, Boccard J, Chaperot L, et al. Identification of a predictive metabolic signature of response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: METABO-ICI clinical study protocol. *Respir Med Res*. nov 2021;80:100845.
66. Bacar H, Michallet MC. La voie cGAS-STING - Une nouvelle arme « innée » contre le cancer. *médecine/sciences*. 1 juin 2021;37(6-7):677-80.
67. He D, Li X, An R, Wang L, Wang Y, Zheng S, et al. Response to PD-1-Based Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Altered by Gut Microbiota. *Oncol Ther*. déc 2021;9(2):647-57.
68. Jin Y, Dong H, Xia L, Yang Y, Zhu Y, Shen Y, et al. The Diversity of Gut Microbiome is Associated With Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients With NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. août 2019;14(8):1378-89.
69. Wu YL, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang J, Mok T, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2019;14(5):867-75.
70. Lu S, Zhang L, Cheng Y, Wang J, Wang C, Wang M, et al. P1.04-010 CheckMate 870: An Open-label Safety Study of Nivolumab in Previously Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in Asia. *J Thorac Oncol*. 1 nov 2017;12(11):S1976.
71. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2025 [cité 27 avr 2025]. Les critères RECIST et iRECIST dans la recherche sur le cancer. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/essais-therapeutiques-recherche-clinique/les-criteres-de-jugement.html/>
72. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 5 juill 2024]. Les échelles de performance - PS. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/les-echelles-de-performance-l-etat-general/les-moyens-d-evaluation.html/>

73. Motevaseli E, Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. The Role of Probiotics in Cancer Treatment: Emphasis on their In Vivo and In Vitro Anti-metastatic Effects. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(2):66-76.
74. Shanghai Zhongshan Hospital. Safety of Gut Microbiota Reconstruction Plus PD-1&#x2F;PD-L1 Monoclonal Antibodies to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 août [cité 9 avr 2025]. Report No.: NCT05008861. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008861>
75. Vétizou M, Daillère R, Zitvogel L. Microbiote intestinal et réponses aux thérapies anti-tumorales. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):974-82.
76. VIDAL [Internet]. 2014 [cité 28 avr 2025]. Probiotiques - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
77. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *J Clin Microbiol*. janv 1998;36(1):325-6.
78. Van Gossum A, Leroo N. Food, nutrition and cancer. *Rev Med Brux*. 2023;44(1):10-6.
79. Kordiak J, Bielec F, Jabłoński S, Pastuszek-Lewandoska D. Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*. 24 mars 2022;14(7):1361.

## IX. Annexes

### A. Annexe 1 : Classification TNM, 8ème édition

	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1 cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
T - Tumeur	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm</b> OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de moins de 7 cm</b> , OU associée à un <b>(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe</b> , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (induant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(aux).
N - Adénopathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo-ou controlatérales.
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	<b>M1c</b>	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes

B. Annexe 2 : Stratégies thérapeutiques de prise en charge des CBNPC

**CBNPC localisés : PEC**

**Stade I (non mutés EGFR)**

Chirurgie d'exerese  
la plus complète possible  
et curage ganglionnaire  
complet systématique

**Stade I et II non opérables**

Radiothérapie  
stéréotaxique

**Stades II à IIIB**

CT néoadjuvante  
sels de platines, 2-4 cycles  
si pas de CI et le patient la  
supporte

PD-L1 positif:  
Chimio-  
immunothérapie  
néoadjuvante

Chirurgie d'exerese  
la plus complète possible  
et curage  
ganglionnaire

CT adjuvante  
Cisplatine + Vinorelbine  
4 cycles

Radiothérapie  
Si facteurs de risques de  
récidive locale ou exerèse  
incomplète ou incertaine

**Stades pIB à pIIIA réséqué avec mutation RGFR  
L858R ou Del19**

Chirurgie

CT adjuvante

Thérapie ciblée  
Osimertinib  
3 ans

# CBNPC localement avancés : PEC

## Stades IIA non résecables, IIIB et IIIC

PS 0/1, sans comorbidité, <70 ans

CT  
Sels de platine

Radiothérapie  
concomitante  
(volume tumoral +  
ganglions envahis avant  
CT)

+

Immunothérapie

Durvalumab 1 an  
si l'état du patient le permet et pour  
tout niveau d'expression de PD-L1

PS > 1, fragilité, âge trop important

CT  
Sels de platine

Radiothérapie  
séquentielle  
(volume tumoral +  
ganglions envahis avant  
CT)

+

Immunothérapie

Durvalumab 1 an  
si l'état du patient le permet et pour tout  
niveau d'expression de PD-L1  
(En RTU si PD-L1 <1% ou inconnu)

# CBNPC métastatiques : PEC

1ère ligne :

Sade IV sans addition oncogénique PS 0/1

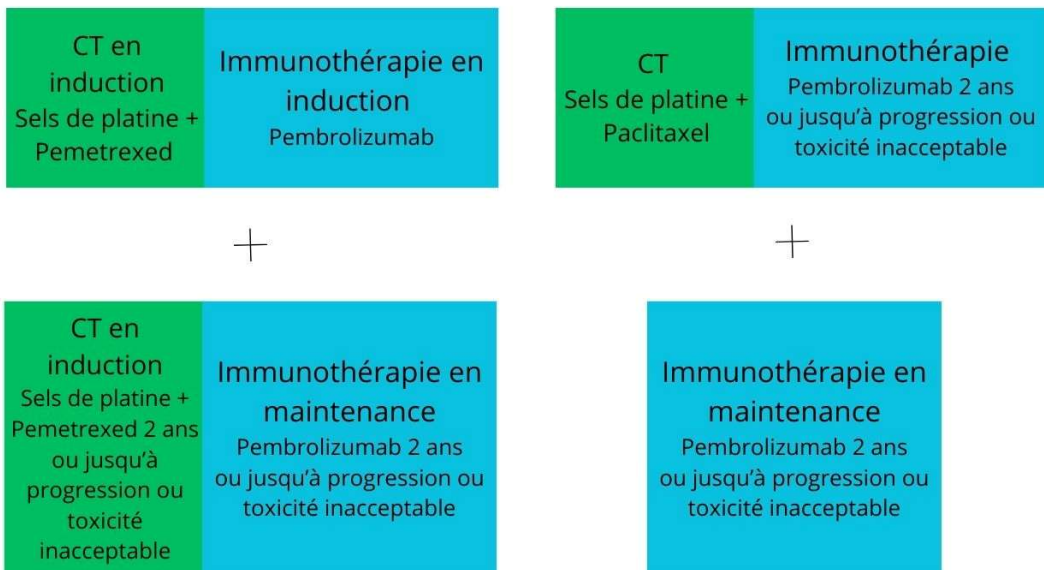
PD-L1  $\geq 50\%$

Immunothérapie  
Atezolizumab,  
Cempilimab ou  
Pembrolizumab

Peu importe  
l'expression de PD-L1

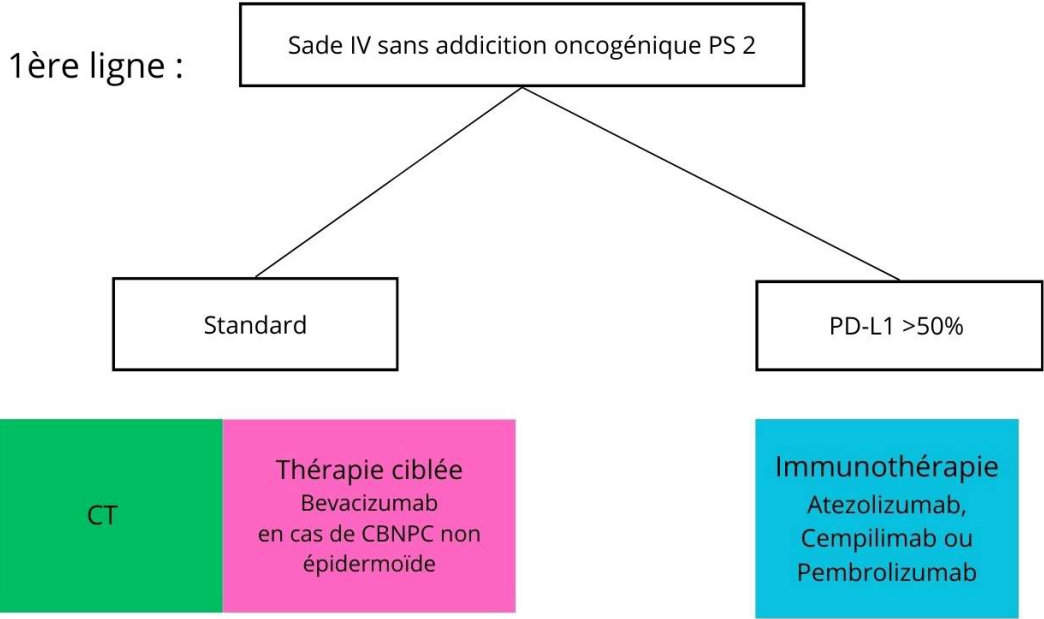
Non épidermoïdes

Epidermoïdes

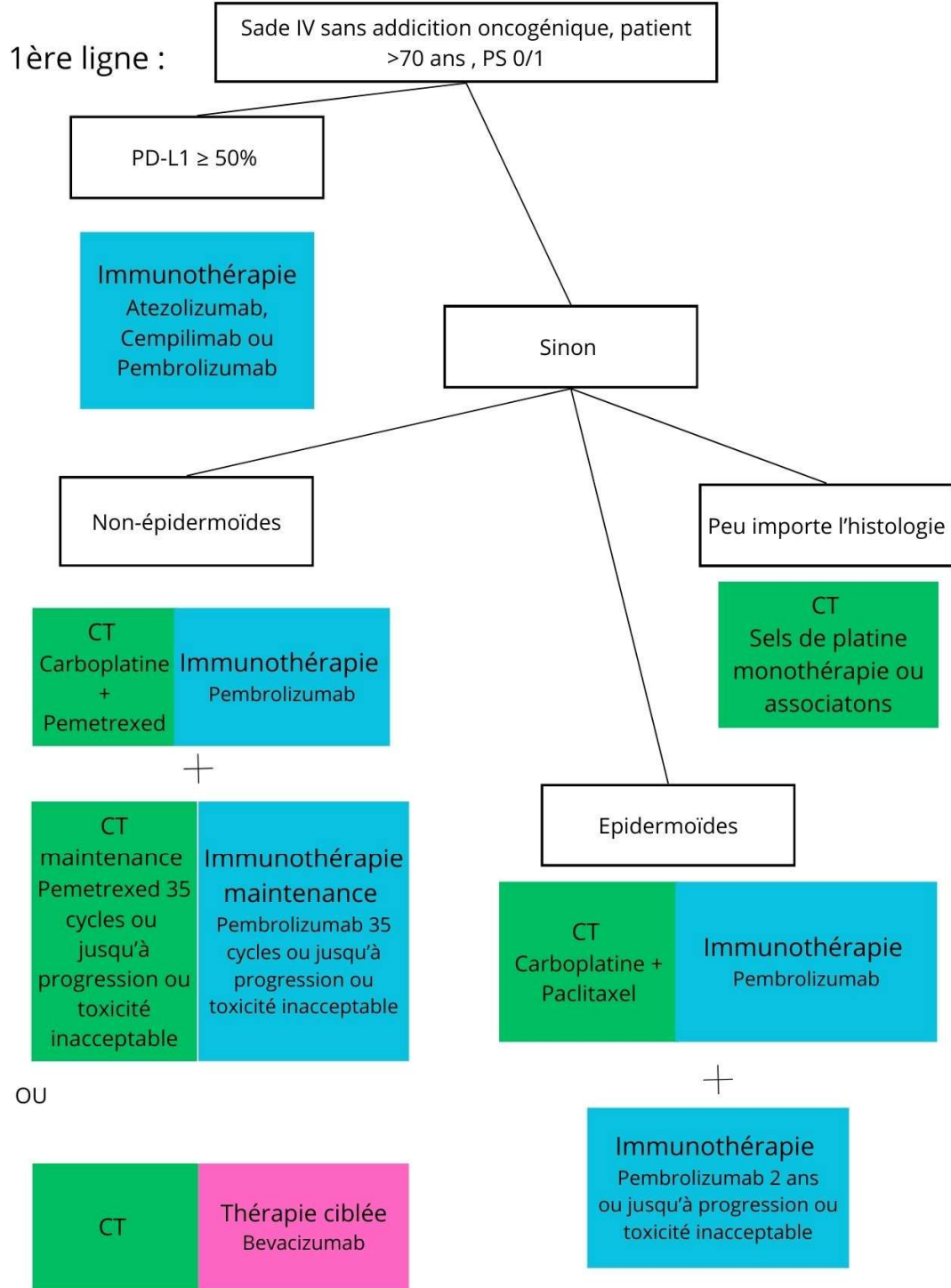


**Si CI immuno** : CT (sels de platine) +/- Bevacizumab qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité.

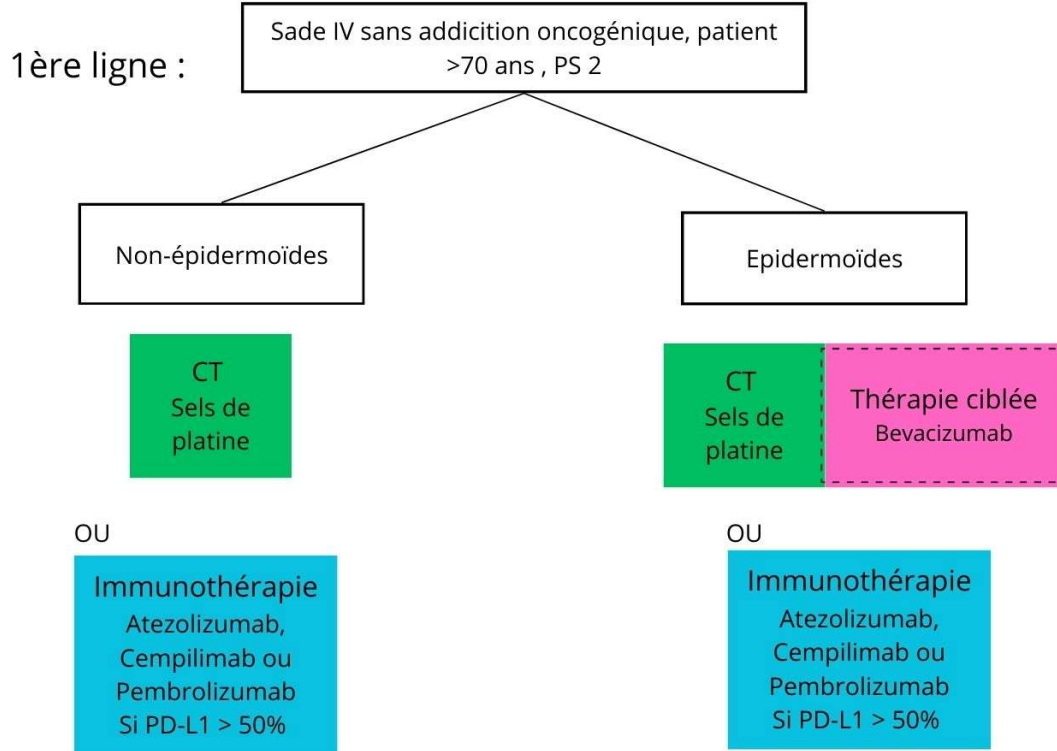
# CBNPC métastatiques : PEC



# CBNPC métastatiques : PEC



# CBNPC métastatiques : PEC



# CBNPC métastatiques : PEC

## 2ème ligne :

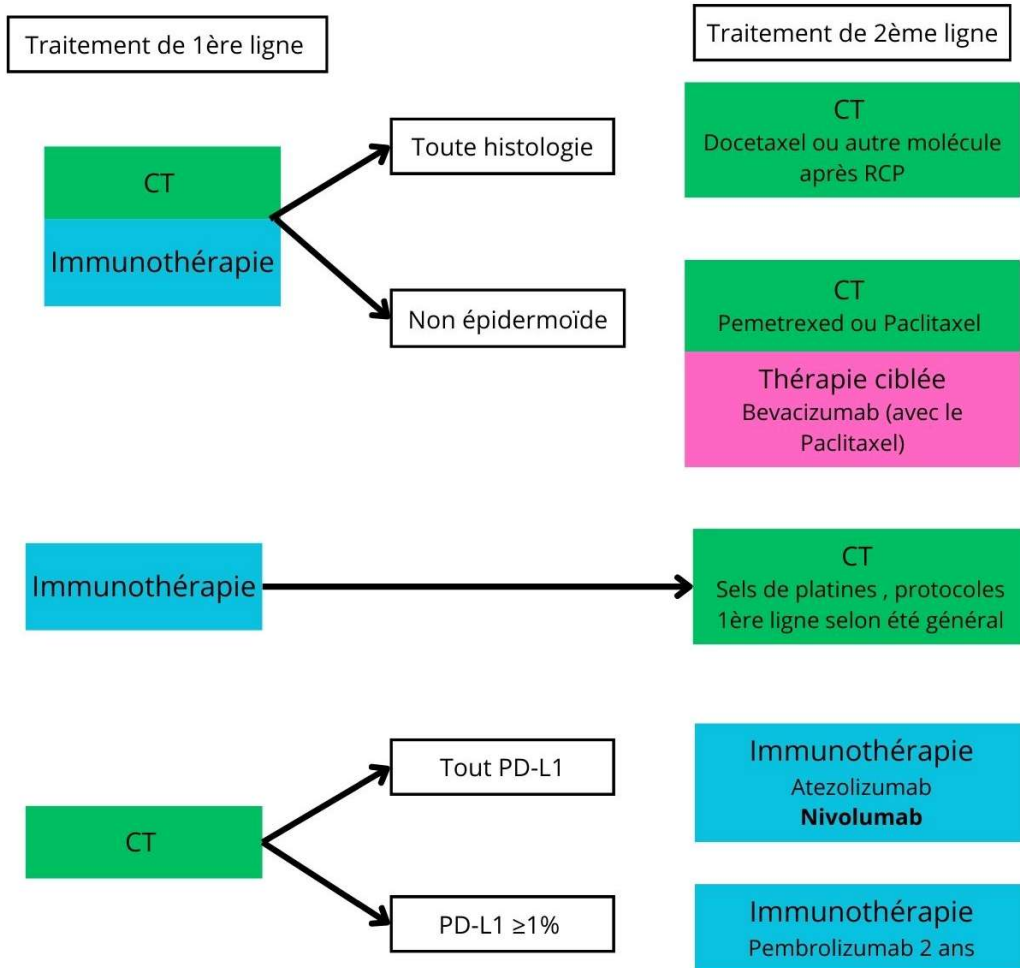
A la fin du traitement de première ligne, que le patient ait répondu ou pas, et qu'il y ait eu un traitement de maintenance ou pas, il est recommandé de passer sur un traitement de seconde ligne si cela est possible.

Le traitement de seconde ligne est à prendre en compte en fonction de ce que le patient a reçu en première ligne, en fonction de l'évolution de la tumeur et de l'évaluation du statut de performance (PS).

Tout cela est discuté à nouveau en RCP. Il est possible d'inclure les patients dans des essais cliniques.

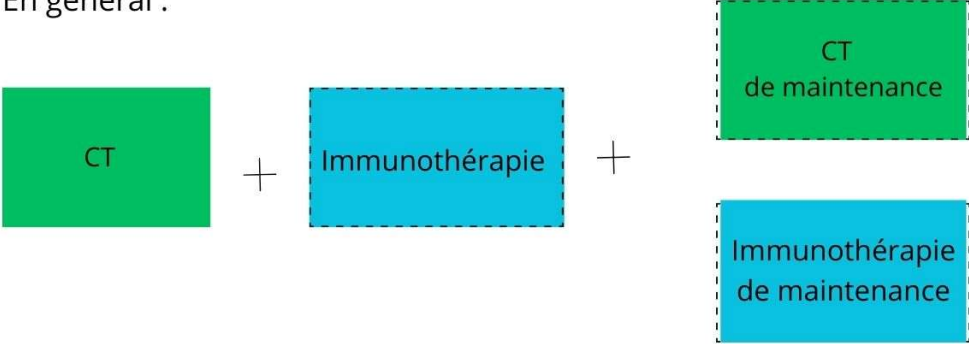
Concernant la chimiothérapie, les cycles ne sont plus limités. La durée est évaluée en fonction de la réponse au traitement et de la tolérance du patient.

Pour l'immunothérapie, la réutilisation d'une molécule précédemment donnée est en cours d'évaluation.



# CBNPC oligométastatique : PEC

En général :

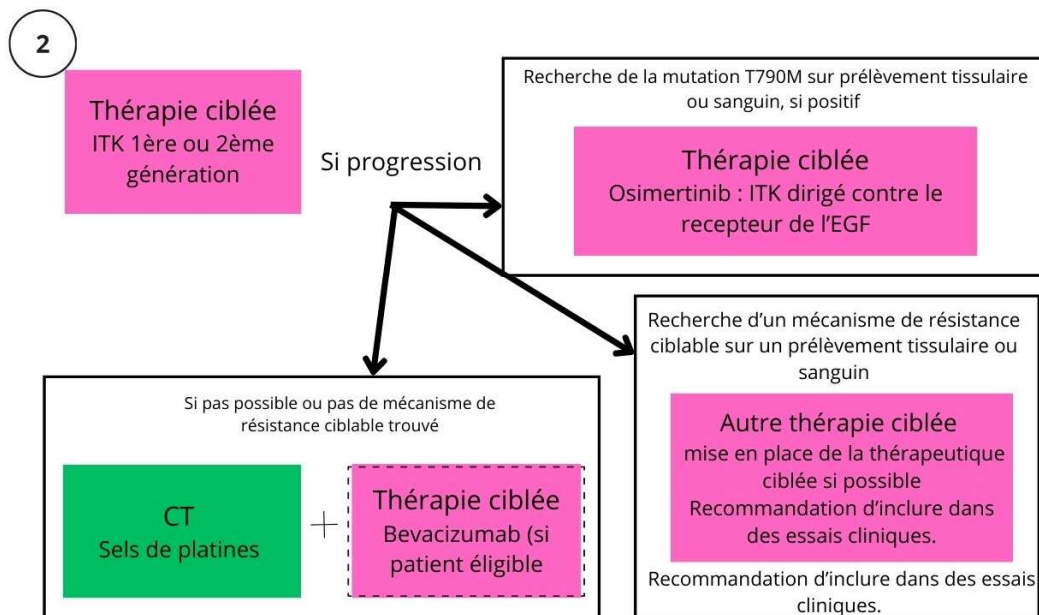
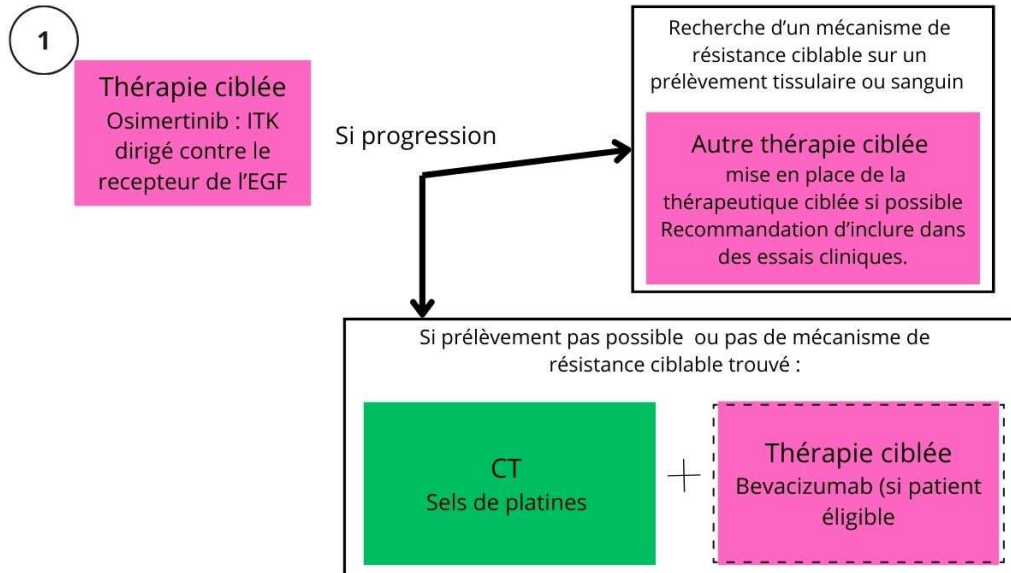


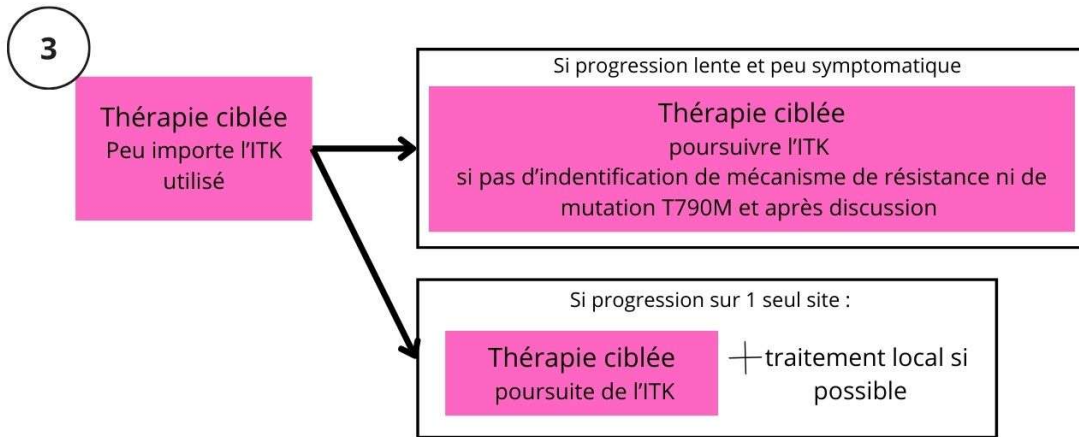
Sinon : traitement local séquentiel



# CBNPC métastatique avec mutation EGFR : PEC

Identification au diagnostic, 3 possibilités :





### Identification secondaire :

chimiothérapie en cours :



chimio-immuno en cours :

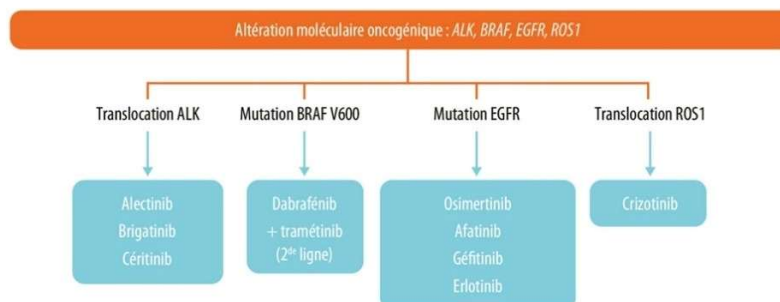


Schéma des différents ITK et leur cible

## Légende :



chirurgie



radiothérapie



chimiothérapie



immunothérapie



thérapie ciblée



administration successive



couleur

couleur

administration concomitante



Traitement facultatif

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

PD-L1 : programmed death ligand

PEC: prise en charge

CT : chimiothérapie

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

PS : performance statut

### C. Annexe 3 : Indications du Nivolumab

- Mélanome :
  - Avancé (non résecable ou métastatique), à partir de 12 ans : monothérapie ou association avec l'Ipilimumab
  - Stade IIB ou IIC ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique et ayant subi une résection complète : traitement adjuvant en monothérapie
- CBNPC :
  - Localement avancé ou métastatique après chimiothérapie antérieure : monothérapie
  - Métastatique, sans mutation de L'EGFR ni de ALK : association à l'Ipilimumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine (1<sup>ère</sup> ligne)
- Mésothélium pleural malin non résecable : associé à l'Ipilimumab (1<sup>ère</sup> ligne)
- Carcinome à cellules rénales :
  - Avancé après traitement antérieur : monothérapie
  - Avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable : associé à l'Ipilimumab (1<sup>ère</sup> ligne)
  - Avancé : associé au Cabozantinib (1<sup>ère</sup> ligne)
- Lymphome de Hodgkin classique : en rechute ou réfractaire après greffe de cellules souches autologues et traitement par Brentuximab vedotin : monothérapie
- Cancer épidermoïde de la tête et du cou : en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine : monothérapie
- Carcinome urothélial :
  - Localement avancé non résecable ou métastatique, suite à un échec de chimiothérapie à base de sels de platine : monothérapie
  - Infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après chirurgie complète, expression de PD-L1  $\geq 1\%$  : monothérapie, traitement adjuvant
- Cancer colo-rectal :
  - Métastatique avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou instabilité microcristalline élevée, suite à une association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine : associé à l'Ipilimumab
- Carcinome épidermoïde de l'œsophage :
  - Tumeur exprimant PD-L1  $\geq 1\%$  : associé à l'Ipilimumab ou associé à une chimiothérapie (sels de platine + fluoropyrimidine) (1<sup>ère</sup> ligne)
  - Après association à une chimiothérapie (sels de platine + fluoropyrimidine) : monothérapie (2<sup>ème</sup> ligne)
  - Cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique, avec maladie résiduelle, suite à une radiochimiothérapie néoadjuvante : traitement adjuvant
  - Adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, avec HER-2 négatif mais expression de PD-L1 au score combiné positif de 5 : associé à une chimiothérapie combinée (sels de platine + fluoropyrimidine)



## E. Annexe 5 : Tableau des résultats des essais thérapeutiques Nivolumab vs Docetaxel dans le CBNPC

Tableau des résultats des essais thérapeutiques publiés dans les cancers bronchiques non à petites cellules ayant randomisé un anti PD-1(Nivolumab) contre un bras contrôle de chimiothérapie standard (Docétaxel)(39).

Études	Histologie	Objectif principal	Ligne de traitement et statut PD-L1	Bras de traitement	Taux de réponse objective (%)	Durée de réponse médiane (médiane, mois)	Survie sans progression (médiane, mois)	Survie globale (médiane, mois)	Taux de survie à 1 an (%)
Brahmer et al. Phase III CHECKMATE 017 [13]	Épidermoïde	Survie globale	Deuxième ligne	Nivolumab (n = 135)	20	Non atteinte	3,5	9,2	42
			Pas de sélection sur PD-L1	Docetaxel (n = 137)	9	8,4	2,8	6,0	24
Borghaei et al. Phase III CHECKMATE 057 [14]	Non épidermoïdes	Survie globale	Deuxième ligne	Nivolumab (n = 292)	19	17,2	2,3	12,2	51

## F. Annexe 6 : Tableau des classes de métabolites et leurs principaux rôles sur l'immunité

Tableau des classes de métabolites et leurs principaux rôles sur l'immunité.(56)

Metabolite:	Major Effects:	
SCFAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maintain intestinal barrier integrity</li> <li>Induce of tolerogenic DC</li> <li>Butyrate promotes regulatory T cells and IL22 production</li> </ul>	
Lactate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suppresses the inflammation through the activation of GPR81 on DCs and macrophages Promotes M2 polarization</li> <li>Inhibits the activation of IECs</li> <li>Decreases the proliferation of effector T cells and increases the conversion of naive T cells to Tregs</li> </ul>	
Succinate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Activates the SUCNR1 receptor and enhances its synthesis on macrophages Potent activator of tuft cells and leads to the activation of ILC2s</li> </ul>	
B Vitamins	Thiamine •	Required in lymphocyte survival
	Riboflavin •	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreases TNF-alpha production by macrophages</li> <li>Enhances ROS production and phagocytic activity of macrophages</li> <li>Lessens clinical symptoms and systemic inflammation in patients with Crohn's disease</li> </ul>
	Niacin •	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regulates ROS production by macrophages and neutrophils</li> <li>Enhances neutrophils recruitment and activity</li> <li>Promotes T-helper activation</li> </ul>
	Pantothenic acid •	Enhances cytokines production and bacterial clearance in <i>M. tuberculosis</i> infection
	Pyridoxine •	Polarizes T-helpers towards a Th1 profile
	Biotin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Correlates to histological gut inflammation in IBD-mice</li> <li>Enhances IL-17 and INF-<math>\gamma</math> production in T lymphocytes</li> </ul>
	• Folate	Blood levels correlate to asthma severity and circulating lymphocyte levels in allergic children
Cyanocobalamin •	Blood levels correlate to severity of infectious diseases in hospitalized patients	
Tryptophan- derived indoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increase the expression of IL10R1 in epithelial cells</li> <li>Increase the production of IL-22 in IELs</li> <li>Increase the number of ILC3 producing IL-22</li> </ul>	
Taurine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increases the number of lymphocytes in Peyer's patches</li> <li>Activator of the NLRP6 inflammasome and induces the production of AMPs</li> </ul>	
p-Cresol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibits the proliferation of CD43+ B-cell progenitor</li> <li>Increases ROS and Phagocytosis in macrophages</li> <li>Suppresses IFN-<math>\gamma</math>-producing Th1 cells and favors a Th2 response</li> </ul>	
Histidine	<ul style="list-style-type: none"> <li>It is a cytokine and inflammatory mediator in acute inflammation and hypersensitivity</li> <li>Promotes Th1 response through H1R while H2R activation induces polarization into regulatory T cells</li> <li>Diminution of IL-18 production through inhibition of NLRP6 inflammasome assembly</li> </ul>	
Spermine	• Reduces the expression of pro-inflammatory cytokines produced by monocytes and macrophages	
Spermidine	• Reduces monocyte-derived pro-inflammatory cytokines production • Controls the differentiation of naive T cell to FoxP3+ T cells.	
D-amino acids	• Metabolized by the epithelium to generate H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
GABA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increases the production of IL-17</li> <li>Stimulates mucin-1 expression in epithelial cells</li> <li>Decreases IL-1<math>\beta</math>, increases tight junction and TGF-<math>\beta</math> in epithelial cells</li> </ul>	
QSMs	<ul style="list-style-type: none"> <li>inflammatory effects and modulate the activities of gut-associated T lymphocytes, macrophages, DCs, and neutrophils</li> <li>Induce Mast cells degranulation and release of ROS, TNF-<math>\alpha</math>, and Prostaglandin D2</li> </ul>	
Catecholamines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Act as potential inter-kingdom signaling molecules in the gut</li> <li>Exert autoregulatory functions on immune cells by means of intracellular oxidative mechanisms</li> </ul>	
CDNs and CTNs	• Induce either STING or RECON and induces antibacterial activity	
Inosine	• Activates the adenosine 2A receptor and drive Th1 differentiation	
Secondary Bile acids	<ul style="list-style-type: none"> <li>Negative regulator of macrophages, DC and NK</li> <li>Maintain a tolerogenic environment in the liver and in the intestine</li> <li>Promote generation of colonic ROR<math>\gamma</math>t-expressing FoxP3+ Tregs</li> </ul>	
Sphingolipids	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preserve the integrity of the intestinal barrier</li> <li>Bacteroides-derived sphingolipids have anti-inflammatory properties</li> <li>Prevent accumulation of colonic iNKT</li> </ul>	
Lipoteichoic acids	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protecting effect on intestinal mucosa</li> <li>Immunostimulatory properties through TLR2 on monocytes and macrophages</li> <li>Involve in the antibacterial immune response</li> </ul>	



# DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024 / 2025

**Nom :** VANDENDRIESSCHE

**Prénom :** ASTRID

**Titre de la thèse :** L'impact du microbiote intestinal sur l'efficacité du Nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules

**Mots-clés :** microbiote, flore bactérienne, intestin, micro-organismes, immunothérapie, anticancéreux, points de contrôles immunitaires, anti-PD1, cancer, oncologie, poumon

---

## X. Résumé :

**Introduction :** Il y a de plus en plus d'individus atteints de cancers. Les plus répandus et les plus meurtriers sont les cancers bronchiques. La recherche est très active dans le domaine de l'oncologie et a permis des avancées remarquables dans les stratégies thérapeutiques de prise en charge de ces maladies grâce à l'immunothérapie. Les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires, tels que le Nivolumab, un anti-PD1, ont trouvé leur place dans les protocoles thérapeutiques standards de lutte contre les cancers. Le microbiote intestinal interpelle de nombreux chercheurs et questionne aussi les professionnels de santé et le grand public. Ses effets sur notre santé et sur l'efficacité des traitements est au cœur de plusieurs études. Une réflexion sur le rôle du pharmacien d'officine est proposée en rapport avec les grands thèmes de cette thèse.

**Cancer :** Dans cette partie, des généralités sur le cancer sont repris, comme les mécanismes d'oncogenèse. Le cancer bronchique non à petites cellules est plus amplement détaillé.

**Immunothérapie :** L'interaction entre notre système immunitaire et le développement ou la progression d'un cancer est au cœur de cette partie. La théorie des 3<sup>E</sup> est expliquée pour comprendre les enjeux de l'immunothérapie anticancéreuse tels que les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires. Les anti-PD1 et plus précisément, le Nivolumab sont bien approfondis.

**Microbiote intestinal :** Cette dernière partie s'intéresse aux interactions que peut avoir le microbiote intestinal avec notre système immunitaire et avec les cancers, pour déboucher, ensuite sur les interactions qu'il peut avoir avec les traitements, comme le Nivolumab.

**Conclusion :** Le microbiote intestinal peut influencer l'efficacité du Nivolumab chez des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules. Selon sa richesse et sa composition, il peut favoriser une réponse positive au traitement. Certains patients avec un microbiote moins dense et moins diversifié, seraient plutôt « non répondeurs » à la thérapeutique. Il manque encore des éléments de preuve chez l'homme pour être plus précis sur ces interactions et des études manquent encore pour savoir comment exploiter ces résultats et les mettre en pratique.

---

## Membres du jury :

**Président :** FOLIGNE Benoît, Professeur des universités, Professeur de Bactériologie, Responsable Licence Professionnelle QHSSE Formation initiale & Alternance (Apprentissage)

**Directeur de thèse :** HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences (Lecturer), Responsable DEUST Santé & Environnement

**Assesseur(s) :** CAZIN Jean-Louis, Dr en pharmacie, Professeur des universités, Directeur du centre de pharmacologie et pharmacie clinique en cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** CAMBIER Sylvaine, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire

