

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 22 Mars 2019

Par Mr Pierre Masquelier

**L'Immunothérapie : Nouvel espoir pour les patients
et nouveaux enjeux pour l'Industrie Pharmaceutique**

Membres du jury :

Président : Carnoy Christophe, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Deprez-Poulain Rebecca Professeur des universités, laboratoire de Chimie Générale, faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Cambier Philippe, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Wambrechies.



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle

M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules
----	---------	---------	----------------------------------

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

Remerciements :

A Monsieur le Maître de conférences Christophe Carnoy

Pour l'honneur d'avoir accepté d'être mon président de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail ainsi que pour votre écoute et vos conseils.

A Madame le Professeur Rebecca Deprez,

Ma directrice de thèse, je vous remercie d'avoir accepté de me conseiller et de me suivre tout au long de mon travail.

A Monsieur le Pharmacien Philippe Cambier,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres du jury. Je vous remercie également pour m'avoir guidé tout au long de mon parcours lorsque je me posais des questions sur la filière que je voulais faire.

A ma famille,

Pour m'avoir soutenu tout au long de mes études et d'avoir cru en ma réussite.

A mes amis,

Pour avoir partagé de bons moments de manière quotidienne lors de ma vie étudiante.

Préambule :

L'immunothérapie ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des cancers. Au travers de cette thèse, sera parcouru l'ensemble des traitements actuels contre le cancer avant de se focaliser sur les inhibiteurs de points de contrôle et le cancer du poumon, notamment sur le cancer bronchique non à petites cellules.

Sommaire

Introduction.....	15
Partie 1 : Le développement du cancer	16
I. Cancer	16
A. Généralité.....	16
B. Le cancer en France	17
II. Le système immunitaire.....	18
A. L'immunité innée.....	18
1. Les cellules NK.....	19
2. Les cellules NKT	19
3. Les macrophages.....	20
4. Les neutrophiles	20
5. Les cellules dendritiques.....	20
B. L'immunité adaptative	20
1. Les Lymphocytes T CD4+	21
2. Les lymphocytes T CD8+	21
3. Les lymphocytes T $\gamma\delta$	21
C. Le développement du cancer et le principe d'immunoediting.....	21
1. Élimination :.....	22
2. La phase d'équilibre.....	24
3. La phase d'échappement.....	25
III. Les traitements habituels.....	25
A. Chirurgie	25
B. Radiothérapie	26
C. Chimiothérapie.....	26
1. Antimétabolites	27
2. Agents alkylants.....	27
3. Inhibiteurs des topoisomérases	28
4. Agents intercalants.....	28
5. Poisons du fuseau.....	28
6. Mécanisme de résistance.....	28
D. Hormonothérapie	29
E. Thérapie ciblée.....	29
Partie II : L'immunothérapie	30
I. L'immunothérapie.....	30
A. Les différents types d'immunothérapie	30
1. Cytokine et interférons.....	30
2. Inhibiteurs points de contrôles	30
3. Transfert adoptif de lymphocyte T	31

4.	Vaccins thérapeutiques.....	32
B.	Les différences entre traitements traditionnels du cancer et immunothérapie.....	32
II.	Les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires.....	33
A.	Principe des inhibiteurs de points de contrôle	33
B.	Le lymphocyte T au centre des inhibiteurs de points de contrôles	35
1.	Fonction CTLA-4.....	35
2.	Fonction de PD-1	36
3.	Fonction de PD-L1.....	36
4.	Différences PD-1/PD-L1	37
C.	Différence de réponse tumorale à l'immunothérapie / traitements traditionnels.....	38
1.	Cinétique clinique	38
2.	Réponse tumorale.....	38
3.	Différence de profil d'évènements indésirable entre immunothérapie et chimiothérapie.....	39
III.	L'immunothérapie et le cancer du poumon	40
A.	Épidémiologie du cancer du poumon	40
B.	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)	40
1.	CBNPC de stade IV	41
a.	Évolution de la prise en charge des stades IV.....	41
b.	Prise en charge des stades IV	41
c.	Arrivée des immunothérapies dans le stade IV.....	42
i.	Immunothérapie en seconde ligne	42
i.	Immunothérapie en première ligne	43
2.	Stade III du CBNPC.....	43
a.	Évolution de la prise en charge des stades III.....	43
b.	Prise en charge des stades III	44
c.	Arrivée de l'immunothérapie dans le stade III	44
Partie III :	Les enjeux de l'industrie pharmaceutique	46
I.	Acteurs sur le marché (classe thérapeutique).....	46
A.	Les différents inhibiteurs points de contrôle.....	46
1.	Anti-PD-1.....	46
2.	Anti-PD-L1	47
3.	Anti-CTLA4.....	47
B.	Accès au marché	47
II.	Quels Enjeux ?	47
A.	Bon usage.....	47
1.	Stratégie thérapeutique.....	47
2.	Gestion des EI.....	48
B.	Enjeux organisationnels	49
1.	Hospitalisation de jour	49
2.	Lien ville-hôpital.....	49

C.	Données de vie réelle	50
D.	Financement	50
E.	Biomarqueurs	50
F.	Stratégie « Beyond the Pill »	51
III.	Quel futur pour l'immunothérapie des cancers pulmonaires ?	51
A.	Études cliniques :	51
1.	Radiothérapie et immunothérapie	52
2.	Chimiothérapie et immunothérapie.....	53
3.	Combinaison d'immunothérapie.....	54
4.	Perspectives:	55
B.	Biomarqueurs.....	56
1.	Biomarqueurs et cancer du poumon	56
2.	Nouvelles cibles.....	58
C.	Car-T.....	58
	Conclusion	59
	Annexes:	60
	Abréviations.....	64
	Table des figures :.....	66
	Bibliographie.....	67

Introduction

Avec 17 millions nouveaux cas estimés dans le monde en 2018, le cancer représente un intérêt de santé publique majeur. Bien que les méthodes de diagnostic et de traitements s'améliorent, on estime qu'en 2030, il y aura 26,4 millions nouveaux cas de cancer par an. En effet, l'augmentation ainsi que le vieillissement de la population mondiale et les modes de vie qui se dégradent nécessitent de revoir l'approche contre le cancer.

Malgré un arsenal thérapeutique important, composé de la chirurgie, de la chimiothérapie, et de la radiothérapie, le cancer reste souvent assimilé à un mauvais pronostic.

Aujourd'hui, l'immunothérapie apparaît comme une des approches les plus prometteuses. Découverte à l'aube du XXème siècle, W.B Coley soignait déjà un premier patient atteint d'un cancer inopérable en injectant du streptocoque.

Dernièrement en 2018, deux chercheurs ont reçu un prix nobel pour leurs travaux sur ce concept et la découverte de deux points de contrôles inhibiteurs, source de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette approche a complètement modifié la prise en charge des patients atteints de différents types de cancer dont le mélanome, puisqu'avant 2011, les patients avaient un pronostic moyen inférieur à un an. Désormais, 40% de ces patients sont en vie à trois ans.

L'arrivée de l'immunothérapie a complètement révolutionné la prise en charge du cancer du poumon, où aujourd'hui, on arrive à avoir une survie sans progression de plus de 10 mois dans les stades métastatiques.

La médecine et les traitements deviennent de plus en plus personnalisés et prédictifs afin de délivrer au patient, le bon médicament, au bon moment. Dans le cadre des immunothérapies, la seule utilisation des biomarqueurs ne suffit pas à prédire l'efficacité d'une immunothérapie et la réponse chez un patient. Les laboratoires développent donc des nouvelles approches avec les associations des diverses molécules, et la découverte de nouvelles cibles. En 2017, il y avait plus de 1500 essais cliniques évaluant l'efficacité d'immunothérapie spécifique. Cependant, cela pose la question du bon usage et de la gestion des effets indésirables immuno-médiés qui peuvent être complexe à prendre en charge.

Bien que révolutionnant la prise en charge des cancers, les immunothérapies ont un coût élevé puisqu'il faut compter environ 15 000 euros pour douze semaines en monothérapie. Les dépenses associées à trois immunothérapies ont quasiment triplé en un an, passant de 120 millions d'euro en 2015 à plus de 340 millions d'euro en 2016.

Partie 1 : Le développement du cancer

I. Cancer

A. Généralité

Le cancer se définit comme une pathologie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon anarchique. La prolifération de cellules va former une masse tumorale. Les cellules cancéreuses vont migrer par voie sanguine ou lymphatique pour se disséminer dans l'organisme et former des métastases¹.

Le cancer résulte le plus souvent d'une exposition à des facteurs environnementaux, du mode de vie et/ou d'une prédisposition génétique.

Un tiers des décès par cancer sont provoqués par les 5 facteurs de risques principaux qui sont : la sédentarité, le tabagisme et la consommation d'alcool, un indice de masse corporelle élevé, une faible consommation de fruits et légumes. Le tabagisme reste toutefois le facteur de risque le plus important responsable d'environ 22 % des décès inhérents au cancer².

Aujourd'hui, le cancer représente la deuxième cause de mortalité dans le monde, avec 8,8 millions de morts en 2015, soit 1/6^{ème} des décès dans le monde.

Cependant, il existe une disparité dans le monde puisque 70 % des décès liés au cancer surviennent dans les pays à faible revenu ou intermédiaire.

Parmi les différents types de cancer, on recense les plus fréquents comme le cancer du poumon, du foie, colorectal, de l'estomac et du sein.

Type de cancer	Nombre de décès/an
Poumon	1,69 millions
Foie	788 000
Colorectal	774 000
Estomac	754 000
Sein	571 000

Tableau 1 : Nombre de décès par an lié au cancer dans le monde¹ (Source OMS : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>)

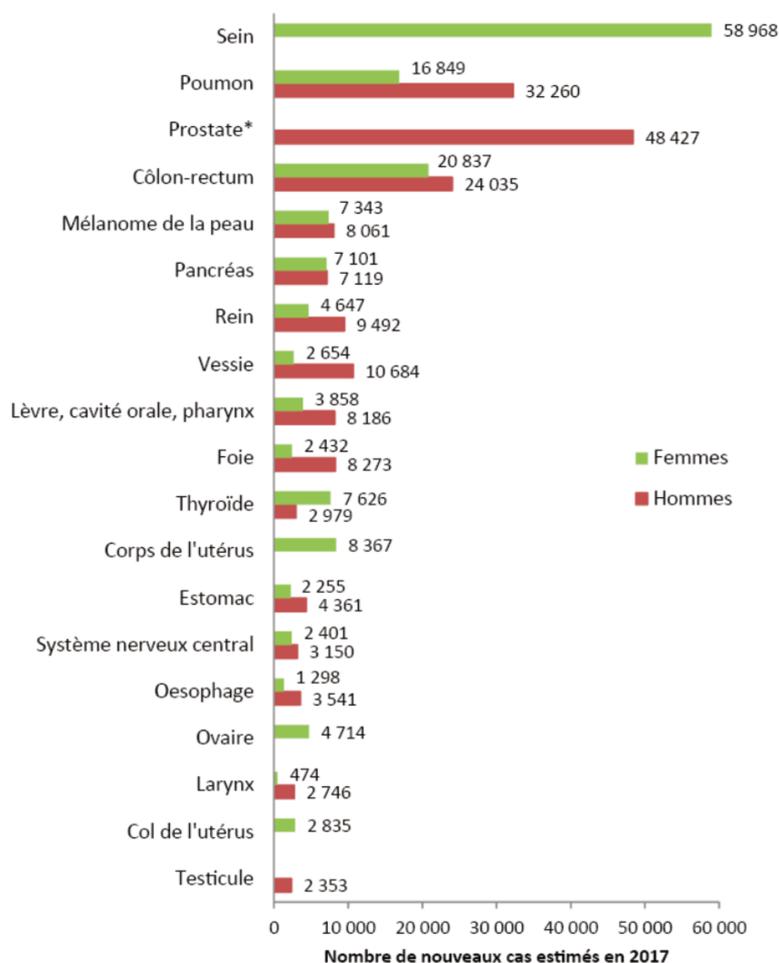
¹Définition cancer [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>

² Cancer [Internet]. [cité 30 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

B. Le cancer en France

Le taux d'incidence des cancers tend à se stabiliser depuis 2005. On recense 400 000 nouveaux cas de cancers en 2017 en France, et environ 150 000 décès.

Chez la femme, le cancer du sein reste le plus fréquent, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Chez l'homme, le cancer de la prostate reste le cancer le plus fréquent, devant le cancer du poumon et le cancer colorectal.



* Les données de projection 2017 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2013.
Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa [Jéhannin-Ligier K, 2017]. Traitement : INCa 2017

Figure 1 : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe³

On constate aujourd'hui un recul de la mortalité dans le cancer grâce aux nouveaux traitements et aux méthodes de diagnostics de plus en plus performantes. Cependant, l'espérance de vie augmente et on estime qu'un homme sur deux et une femme sur trois seront diagnostiqués d'un cancer avant 85ans⁴.

³INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/

⁴ Les statistiques du cancer en France [Internet]. COS. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.cos-eu.com/sinformer-sur-le-cancer/les-statistiques-du-cancer-en-france/>

II. Le système immunitaire

Le développement d'un cancer est lié à une rupture d'équilibre avec le système immunitaire. Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes de défenses de l'organisme contre les agents extérieurs et pathogènes, qui se décline sous deux immunités.

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme, qui permet de détecter les cellules tumorales, et la deuxième immunité est l'immunité adaptative, qui intervient dans un second temps et est spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales.

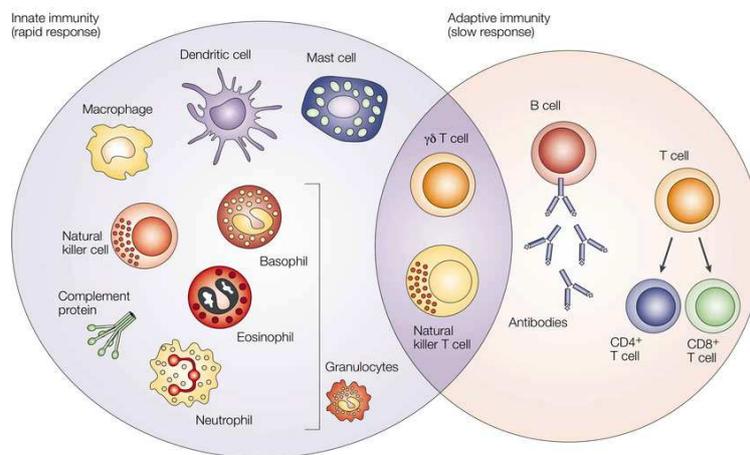


Figure 2 : Cellules de l'immunité innée et cellules de l'immunité adaptative⁵

(Glenn Dranoff. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nature reviews.Cancer, 4(1) :11–22, January 2004)

A. L'immunité innée

L'immunité innée est une immunité non spécifique, qui constitue la première barrière de défense instantanée face aux agents infectieux. Elle est constituée de deux barrières, dont la ligne de défense externe empêche la pénétration des agents infectieux dans l'organisme, et est composée de la peau et des muqueuses.

La ligne de défense interne empêche la prolifération des agents infectieux dans l'organisme. Elle est constituée de différentes cellules comme les cellules Natural Killer (NK), les phagocytes, avec les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques et les facteurs solubles comme l'interféron γ (IFN- γ)⁶.

⁵ Glenn Dranoff. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nature reviews.Cancer, 4(1) :11–22, January 2004.

⁶ Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes – Cours Pharmacie [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>

1. Les cellules NK

Les cellules NK contribuent de manière active à l'immunité innée. En effet, elles possèdent à leurs surfaces des récepteurs activateurs et inhibiteurs. Les récepteurs inhibiteurs, notamment les récepteurs KIR (« *killer cell Ig-like receptor* »), ont comme ligand le CMH de classe I permettant de reconnaître les cellules saines.

L'absence du CMH de classe I permettra la lyse des cellules tumorales par les cellules NK (Figure B). Par ailleurs, les cellules NK vont reconnaître les cellules stressées et endommagées et vont pouvoir être activées par le biais de leurs récepteurs activateurs afin de lyser la cellule (Figure C).

Enfin, la cellule NK va pouvoir exprimer le récepteur CD 16, se liant à des anticorps permettant la reconnaissance d'antigène tumoraux pour lyser la cellule tumorale (Figure D).

Lorsque les cellules NK sont activées, elles vont produire différentes cytokines comme l'IFN- γ , permettant l'activation des macrophages et le TNF-B ayant un effet anti tumoral.

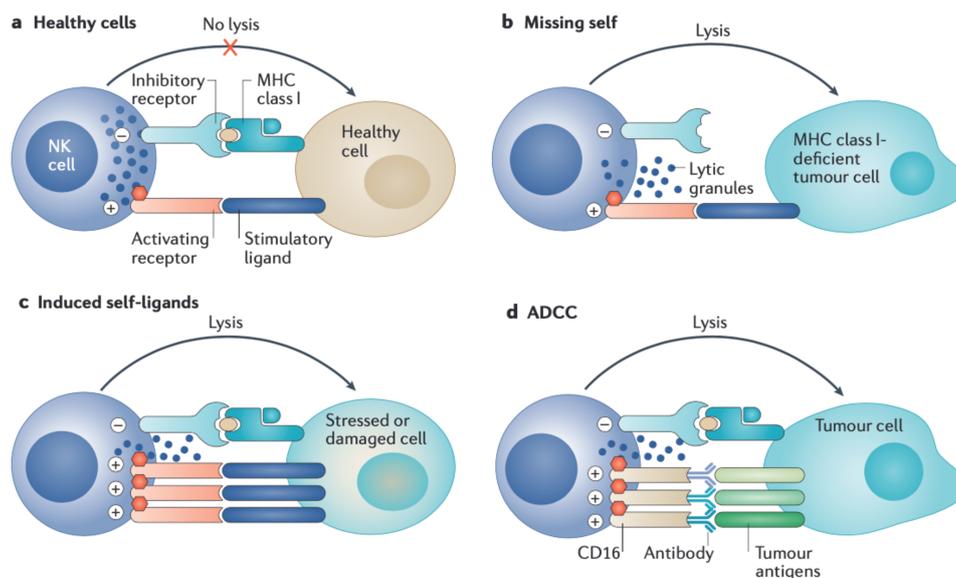


Figure 3 : Mécanisme d'action des cellules NK⁷

(Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. Nature Reviews Cancer. janv 2016;16(1):7-19.)

2. Les cellules NKT

Les cellules NKT sont présentes dans l'immunité innée et dans l'immunité adaptative. Elles présentent des marqueurs des lymphocytes T et des cellules NK.

Le récepteur TCR permet la reconnaissance de lipides et de glycolipides, présentés par des cellules apparentées aux molécules de CMH de classe I, les CD1d.

⁷Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. Nature Reviews Cancer. janv 2016;16(1):7-19.

Lorsque les cellules NKT sont activées, elles vont permettre de lyse cellulaire et vont produire de nombreuses cytokines comme l'IL-4, l'IL-13 et IFN- γ .

3. Les macrophages

Les macrophages sont issus de la différenciation des monocytes. Leur grande fonction est principalement la phagocytose, contribuant à l'élimination des déchets, des corps apoptotiques et des agents pathogènes. Ils vont également avoir le rôle de présentateur d'antigène via le CMH de classe II, et portent sur leurs membranes les différents récepteurs de l'immunité innée (PRR membranaire), CD4, CMH de classe I et II.

4. Les neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles appartiennent à la famille des granulocytes, dont leur principal rôle est la phagocytose. Ce sont les phagocytes les plus nombreux dans la circulation sanguine. Ils sont recrutés sous l'influence de cytokine et de substance chimiotactique. Ils peuvent par ailleurs contribuer à la lyse des cellules tumorale en produisant des cytokines comme le TNF α .

5. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) sont des phagocytes qui vont surveiller les tissus à la recherche de pathogènes ou de cellules étrangères. Elles sont le lien entre le système immunitaire innée et adaptatif, en activant ce dernier. En effet, les cellules dendritiques vont présenter les antigènes à des lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques.

A l'état immature, les cellules dendritiques vont capturer les antigènes des corps apoptotiques par l'intermédiaire de différents mécanismes comme la macro-pinocytose, la phagocytose, avant de les exposer à leur surface. Les DC vont pouvoir migrer vers les organes lymphoïdes secondaires, sous l'effet du gradient de chimiokines, et présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4+. En réponse à la présentation de l'antigène, les LT CD4+ vont sécréter des cytokines, notamment l'IL-2 essentielle à leurs proliférations.

Enfin les cellules dendritiques vont activer les lymphocytes T CD 8+ grâce à leur molécule de co-stimulation et du CMH de classe I.

B. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative fait suite à l'immunité innée et est dirigée contre un seul antigène. C'est une immunité spécifique, qui fait intervenir les lymphocytes. Les lymphocytes B vont

constituer la réponse à médiation humorale, par le biais des anticorps sécrétés, permettant de cibler spécifiquement les antigènes.

D'un autre côté, les lymphocytes T vont contribuer à la réponse à médiation cellulaire. Parmi, les lymphocytes T, il existe les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes CD8⁺.

1. Les Lymphocytes T CD4⁺

Les lymphocytes T CD4⁺ sont dit auxiliaires (« *T helper cells* ») et vont permettre de stimuler les lymphocytes B, augmentant la quantité d'anticorps sécrétés.

Les lymphocytes T CD4⁺ s'activent et prolifèrent suite à la reconnaissance de l'antigène tumoral par le CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigène. Ils interviennent seulement comme intermédiaire dans le système immunitaire, et vont notamment sécréter des cytokines comme l'IL-2 permettant d'activer d'autres cellules qui vont agir de manière plus directe sur les cellules tumorales.

Les lymphocytes T CD4⁺ peuvent se différencier en profil Th1 impliqué dans la réponse cellulaire, ou en profil Th2 impliqué dans la réponse humorale. Ils peuvent également se différencier en d'autres sous-types de cellules comme les Th17, ou les lymphocytes T régulateurs.

2. Les lymphocytes T CD8⁺

Les lymphocytes T CD8⁺ sont dits cytotoxiques et vont permettre la lyse des cellules tumorales par la libération des perforines et des granzymes. Ils possèdent à leur surface des récepteurs qui reconnaissent les peptides du non-soi présentés par des molécules du CMH de classe I.

3. Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ contribuent à la réponse immunitaire innée et adaptative. Bien qu'ils soient peu présents dans la circulation sanguine, ils possèdent une fonction cytotoxique et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires.

C. Le développement du cancer et le principe d'immunoediting

L'immuno-surveillance est un processus mis en place par l'organisme et le système immunitaire afin de contrôler, détecter et éliminer les cellules tumorales. Le développement du cancer repose sur ses interactions avec le système immunitaire.

Auparavant, elles étaient regroupées sous le terme de « Cancer Immunosurveillance ». Cette notion impliquait seulement le système immunitaire adaptatif comme fonction protectrice de l'hôte⁸. Ce concept a évolué puisqu'il a été démontré que le système immunitaire inné et adaptatif étaient impliqués dans le développement de la tumeur et de son immunogénicité. Cela a donc été renommé « Cancer Immunoediting ». Le principe de cancer immunoediting repose sur trois étapes, à savoir, une phase d'élimination, d'équilibre et d'échappement de la tumeur⁹.

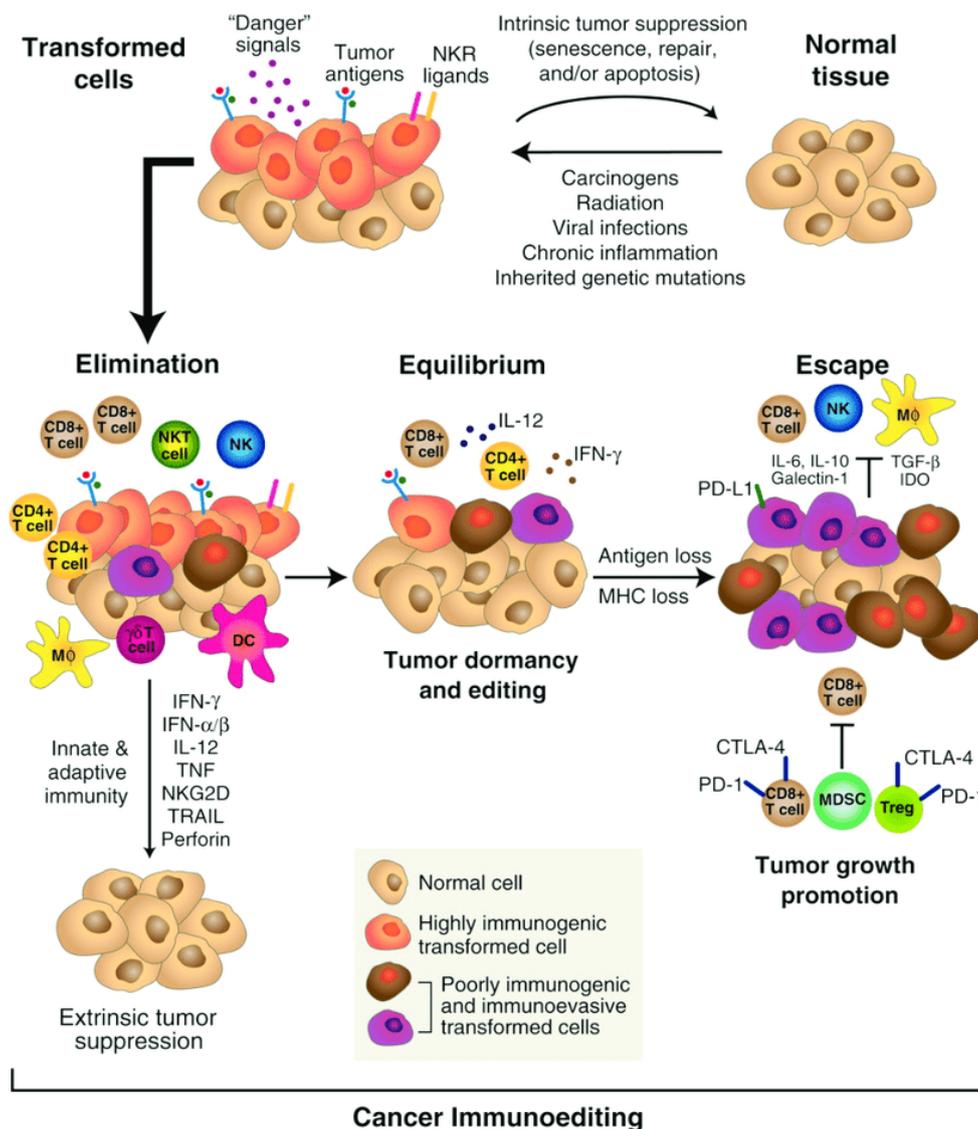


Figure 4 : Principe du « Cancer Immunoediting »⁹

Immunoediting du cancer : rôle du système immunitaire dans la suppression et la promotion du cancer. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Science. 2011

1. Élimination :

La phase d'élimination est la première phase où le système immunitaire éradique complètement le développement de la tumeur, sans phase de progression. Le système immunitaire se manifeste après que la tumeur ait contourné les mécanismes intrinsèques de

8 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. Annual Review of Immunology. avr 2004;22(1):329-60.

9 Immunoediting du cancer : rôle du système immunitaire dans la suppression et la promotion du cancer. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Science. 2011

suppression de tumeur. Cette première réponse intégrale implique à la fois une réponse innée et adaptative. L'étape d'initiation de la réponse anti tumorale apparaît lorsque les cellules du système immunitaire innée ont été alertées du développement d'une tumeur dans un tissu local par l'intermédiaire du remodelage du stroma. Le remodelage du stroma peut provenir de l'angiogenèse ou d'une invasion tissulaire croissante, provoquant une libération de molécule pro-inflammatoire avec des chimiokines, qui peuvent être produites par les cellules tumorales elles-mêmes.

Les cellules NKT, T, NK, et macrophages vont reconnaître les molécules comme le ligand NKG2D, induit par les cellules tumorales. Le récepteur de la molécule NKG2D est présent sur les cellules NK et les lymphocytes T permettant leurs activations. Par ailleurs, les cellules T et NKT peuvent reconnaître les tumeurs via leurs interactions avec le ligand NKG2D ou le complexe glycolipide CD 1 exprimé sur les cellules tumorales.

Ces événements vont conduire à la progression de la réponse anti tumorale par la production d'IFN- γ .

Dans un second temps, la reconnaissance de la tumeur et les effets de la réponse innée sont amplifiés. Le taux initial d'IFN- γ libéré à l'endroit de la tumeur induit la production de chimiokines qui permettent le recrutement des cellules de l'immunité innée.

Les produits générés durant le remodelage de la matrice extracellulaire induisent l'infiltration des macrophages dans la tumeur pour produire un faible taux d'IL-12, qui stimulent l'infiltrat des cellules NK pour produit de l'IFN- γ , afin de permettre aux macrophages de produire plus d'IL-12, et donc d'augmenter l'augmentation d'IFN- γ par les cellules NK.

En parallèle de cette boucle d'autorégulation positive, la liaison des cellules NK à leur récepteur permet de les stimuler encore plus et donc d'augmenter la production d'IFN- γ .

L'IFN- γ va permettre d'enclencher les effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques et anti-angiogènes permettant de détruire une partie de la tumeur.

Il s'ensuit que les macrophages activés par l'interféron γ vont exprimer les dérivés de l'oxygène et des intermédiaires réactifs du nitrogène et les cellules NK vont pouvoir tuer les cellules tumorales par TRAIL (*tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand*) ou un mécanisme perforine dépendant.

Les cellules tumorales tuées exprimeront des antigènes permettant au système adaptatif de se déclencher. Les antigènes libérés par les cellules tumorales vont permettre de conduire la

réponse adaptative. Les cellules dendritiques vont être activées sur le site tumorale par l'exposition des cytokines ou au contact des cellules NK. Les cellules dendritiques activées vont permettre d'ingérer (phagocyter) les cellules tumorales et de migrer dans les nœuds lymphatiques. Cela va permettre l'activation des lymphocytes Th1 CD4+. Les cellules Th1 vont faciliter le développement des lymphocyte T CD8+ par cross-présentation du facteur histocompatibilité majeur (CMH I).

La dernière étape consiste au développement des facteurs tumoraux spécifiques de l'immunité adaptative qui permettent à l'hôte d'éliminer complètement le développement de la tumeur. Les cellules T CD4+ vont produire l'IL-2, qui avec la réduction de l'IL-15, vont permettre de maintenir la fonction et la viabilité des cellules T CD8+. Les LT CD8 + vont permettre de reconnaître les cellules tumorales et de les détruire via un mécanisme direct ou indirecte.

Cependant, les LT CD8 + produisent un large taux d'IFN- γ , induisent un phénomène de cytostase et tuent les cellules par un phénomène IFN- γ dépendant en inhibant le cycle cellulaire, provoquant leurs apoptoses. Il survient aussi un phénomène d'angiostase et une induction de l'activité tumorale des macrophages.

La phase d'élimination est donc un phénomène continue impliquant les deux réponses immunitaires. Le système immunitaire se déclinant avec l'âge, il est plus fréquent d'observer des cancers dans les populations âgées.

2. La phase d'équilibre

Le système immunitaire et les cellules tumorales ayant survécu à la phase d'élimination vont entrer dans une phase d'équilibre, dans laquelle les lymphocytes et l'IFN- γ vont exercer une pression sur les cellules tumorales sans pouvoir les contenir. Des variants de cellules tumorales vont apparaître avec des mutations qui vont leur permettre de résister au système immunitaire. Il va en résulter une nouvelle population clone à moindre immunogénicité.

Cette période est la plus longue parmi les trois. En effet, il peut s'écouler un délai de 20 ans entre l'exposition initiale et la détection clinique de la tumeur. Au cours de cette période, l'instabilité génétique des cellules cancéreuses leur permet de résister au système immunitaire. Les cellules tumorales vont avoir un phénotype muté résultant de trois types d'instabilité génétique comme l'instabilité de réparation nucléotide-excision (NIN), l'instabilité des microsatellites (MIN) et les instabilités chromosomiques (CIN). A noter que les instabilités chromosomiques seraient prédominant dans le phénomène d'instabilité. Les génomes des

cellules cancéreuses affichent des gains ou des pertes de chromosomes entiers associés à une perte estimée de 25 à 50 % de leurs allèles.

Ces instabilités vont donc permettre aux cellules tumorales d'avoir des variants et d'avoir une immunogénicité réduite.

3. La phase d'échappement

Les variants de cellules tumorales vont pouvoir se développer dans un environnement immunologiquement intact. Cette atteinte des défenses immunitaires de l'hôte survient le plus souvent lorsque les modifications génétiques et épigénétiques de la cellule tumorale confère une résistance à la détection et/ou à l'élimination immunitaire permettant aux tumeurs de se développer et de devenir cliniquement détectable.

Les cellules tumorales échappent donc au système immunitaire par le biais de plusieurs stratégies immuno-évasives. Les tumeurs peuvent entraver les réponses immunitaires anti tumorales, par l'élaboration de cytokines immunosuppressives, comme TGF β et l'IL-10 ou par l'intermédiaire de mécanismes des cellules T ayant des activités immunosuppressives, comme les cellules T régulatrices.

Par ailleurs, la cellule tumorale peut développer des altérations affectant la reconnaissance de la tumeur par les cellules immunitaires comme par exemple la perte d'expression de l'antigène, la perte de composant du CMH, excrétion des ligands de NKG2D, développement d'une insensibilité à l'IFN- γ . Puis, les altérations peuvent fournir aux tumeurs des mécanismes d'échappement au système immunitaire comme des anomalies de la voie de signalisation de l'apoptose ou l'expression de signaux anti-apoptotiques tel que STAT3.

III. Les traitements habituels

Les traitements du cancer consistent à supprimer la tumeur et les cellules cancéreuses. Ces traitements ont différents objectifs selon le type de cancer et de son stade d'évolution, qui peuvent être de guérir le patient, diminuer le risque de récurrence, augmenter la durée de vie et améliorer la qualité de vie.

A. Chirurgie

La chirurgie occupe une place importante dans la prise en charge des cancers de tumeurs solides, et a pour objectif l'exérèse de la tumeur et des ganglions locorégionaux. Elle est indiquée dans les stades de cancer où la tumeur n'a pas encore métastasée¹⁰.

¹⁰ Un traitement local - Chirurgie [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Un-traitement-local>

La chirurgie est souvent précédée de séances de radiothérapie et/ou chimiothérapie (néoadjuvant) afin de diminuer la taille de la tumeur avant l'intervention chirurgicale ou en suivi (adjuvant) pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles.

B. Radiothérapie

La radiothérapie, comme la chirurgie est un traitement locorégional des cancers. Elle utilise des rayonnements afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité de se multiplier¹¹. Il existe différents types de radiothérapie comme la radiothérapie externe et la curiethérapie. Dans la radiothérapie externe, les rayons proviennent de la machine située à proximité du patient et sont émis en faisceau, tandis que dans la curiethérapie, les rayonnements proviennent de sources radioactives implantées dans le corps du patient.

Les rayonnements ionisants vont provoquer la rupture des brins d'ADN par des effets physiques correspondant aux altérations atomiques et moléculaires¹². Dans un second temps, les rayonnements provoquent une phase physico-chimique qui va générer des réactifs dérivés de l'oxygène engendrant la mort des cellules.

La radiothérapie n'est pas spécifique aux cellules tumorales mais provoque des lésions au niveau des cellules saines et tumorales. L'enjeu est donc de maximiser l'efficacité de la radiothérapie sur la tumeur et de minimiser les toxicités sur les tissus sains.

C. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux systémique du cancer. On distingue la chimiothérapie néo-adjuvante, en amont d'une chirurgie/radiothérapie ou en adjuvante pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles¹³. Elle peut être utilisée en concomitance avec la radiothérapie.

La chimiothérapie détruit de manière non sélective les cellules tumorales, en inhibant la croissance tumorale. On dénombre aujourd'hui une cinquantaine de médicaments pour la chimiothérapie¹⁴, qui agissent à différents niveaux du cycle cellulaire.

¹¹ Besançon C. RADIOTHERAPIE ET CURIETHERAPIE. :98.

¹² InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements locaux et locorégionaux – La radiothérapie - Comment agit la radiothérapie ? [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/comment-agit-la-radiotherapie.html/>

¹³ Grands principes du traitement des cancers : le traitement médical. Staub A. Institut Claudius Regaud

¹⁴ Comprendre la chimiothérapie - Ref : GUICHIM11 [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-chimiotherapie>

Il existe différentes familles à savoir les alkylants, les agents intercalants, antimétabolites, inhibiteurs de topo-isomérases 1 et 2, et poison du fuseau¹⁵.

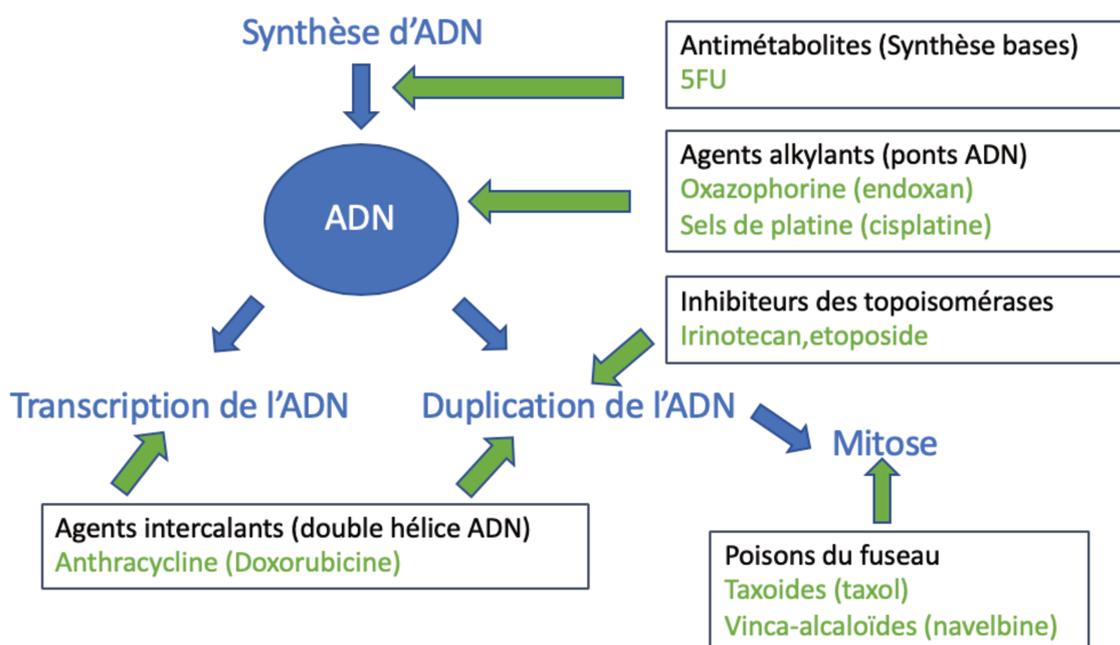


Figure 5 : Les différents types de chimiothérapie

D'après : Grands principes du traitement des cancers : le traitement médical. Staub A. Institut Claudius Regaud

Souvent, les chimiothérapies sont associées entre elle pour avoir un effet additif ou synergique des effets. Néanmoins, le facteur limitant reste la gestion de la toxicité.

1. Antimétabolites

Les antimétabolites inhibent la synthèse de l'ADN, en étant des analogues structuraux de composés nécessaires à la synthèse des acides nucléiques.

Il existe plusieurs types d'antimétabolites, comme les antagonistes foliques qui inhibent la dihydrofolate réductase (méthotrexate) ou encore la thymidylate synthétase (ralitrexed). Puis, il y a les antagonistes puriques avec la fludarabine, et les antagonistes pyrimidiques avec le 5-fluoro-uracile et la gemcitabine.

2. Agents alkylants

Les alkylants ont une action directe sur l'ADN, par l'ajout d'un groupement alkyle sur les bases puriques et pyrimidiques entraînant la mort cellulaire. Parmi les alkylants, il y a les moutardes

¹⁵ Perrin Sophie. 4.Les-traitements-médicamenteux-chimiothérapie-thérapie-ciblée-et-hormonothérapie.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2013/01/4.Les-traitements-m%C3%A9dicamenteux-chimioth%C3%A9rapie-th%C3%A9rapie-cibl%C3%A9e-et-hormonoth%C3%A9rapie.pdf>

à l'azote (ifosfamide, cyclophosphamide), les nitroso-usurées (lomustine, fotemustine, streptozocine, les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), les azitidines (mitomycine C, thiotépa).

3. Inhibiteurs des topoisomérases

La topo-isomérase est une enzyme nucléaire impliquée dans la relaxation de l'ADN super enroulé permettant le passage des polymérase pour la réplication et la transcription.

Les inhibiteurs de l'ADN topo-isomérase 1 empêchent la reconstitution du brin d'ADN après le clivage entraînant la mort cellulaire. Il existe actuellement l'irinotecan et le topotecan appartenant à cette classe.

4. Agents intercalants

Les agents intercalants sont des inhibiteurs de la topo-isomérase 2 inhibant la cassure bicaténaire de l'ADN ne permettant pas la transcription. Les molécules classiquement utilisées sont la doxorubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, l'étoposide.

5. Poisons du fuseau

Les poisons du fuseau sont également appelés les antitubulines. Dans cette famille, il y a les dérivés de la pervenche qui sont les vinca-alcaloïdes, inhibant la polymérisation de la tubuline et engendrant un arrêt de la division cellulaire en métaphase. Les molécules courantes sont la vinblastine, vincristine et la vinorelbine. D'autre part, il y'a les taxanes, qui sont extraits de l'if et inhibent la dépolymérisation de la tubuline, comme le docetaxel, paclitaxel et l'eribuline.

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont notamment dus à l'action non sélective des cytotoxiques sur les tissus à renouvellement rapide comme la moelle hématopoïétique, les muqueuses et le système pileux. En parallèle, chaque classe de traitement est responsable de toxicité immédiate non spécifique, spécifique ainsi qu'une toxicité différée.

6. Mécanisme de résistance

Malgré ce panel de médicaments dans la chimiothérapie, son efficacité est limitée par les phénomènes de résistance que développent les tumeurs. Les cellules cancéreuses acquièrent au cours du temps des mécanismes leurs permettant de contourner l'action des différents

traitements. En effet, au fil des cures, les traitements sont de moins en moins efficaces face aux résistances croisées, ce qui explique l'échec primaire ou secondaire des chimiothérapies.

Différents phénomènes sont observés comme la diminution de l'entrée des médicaments dans les cellules. Certaines cellules cancéreuses vont perdre leur activité d'un transporteur ne permettant plus au médicament de rentrer dans la cellule, et entraînant une résistance vis-à-vis de l'activité anti-tumorale. A côté de l'entrée des médicaments, les cellules cancéreuses peuvent augmenter l'expulsion des médicaments au travers des transporteurs membranaires comme la glycoprotéine P, la protéine MRP et LRP.

Enfin les cellules tumorales peuvent développer la résistance « *Multi Drug Resistance* » (MDR). Il s'agit d'une résistance croisée entre les anthracyclines, les vincaalcaloïdes et les taxanes. Le transporteur principal de ces médicaments est la glycoprotéine P, qui est une pompe d'efflux. Cette glycoprotéine, codée par le gène MDR1 est surexprimée naturellement dans certains cancers, comme dans le côlon, le pancréas, le rein.

D. Hormonothérapie

Pour certains types de cancer hormonodépendants, comme dans le cancer du sein, de la prostate et de l'endomètre, le traitement repose sur l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie consiste à bloquer la production de l'hormone responsable de la multiplication des cellules cancéreuses, ou à bloquer l'action de l'hormone en inhibant son récepteur. Cette action antihormonale spécifique permet d'avoir une action antitumorale en réduisant la prolifération des cellules. Dans le cancer du sein, le tamoxifène se fixe sur les récepteurs des œstrogènes pour inhiber leurs actions et bloquer le développement des cellules cancéreuses.

E. Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées sont prometteuses et permettent de cibler des anomalies moléculaires, en pénétrant dans la cellule. En effet, cette approche thérapeutique cible les protéines et enzymes impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, d'angiogenèse ou de régulation du cycle cellulaire. Il existe donc deux cibles thérapeutiques : l'inhibition des signaux de prolifération et l'inhibition de l'angiogenèse tumorale.

Partie II : L'immunothérapie

I. L'immunothérapie

A côté des classes de médicaments précédemment cités, il existe les traitements liés à l'immunothérapie. Le principe de l'immunothérapie remonte au début du XXème siècle, et représente aujourd'hui, un espoir majeur pour les patients.

A. Les différents types d'immunothérapie

L'immunothérapie permet d'agir sur le système immunitaire du patient afin de potentialiser son action et d'attaquer les cellules cancéreuses. Aujourd'hui, les immunothérapies permettent de procurer des réponses tumorales durables. Actuellement en oncologie, les immunothérapies se répartissent en 4 classes. En effet, on distingue les traitements par cytokines et interférons, les vaccins thérapeutiques, les transferts adoptifs de lymphocytes T et les inhibiteurs de points de contrôles.

1. Cytokine et interférons

Le traitement par cytokines et interférons comporte des formes synthétiques d'interleukines (IL) et d'interférons (IFN) normalement produit par les globules blancs.

L'interféron a une place importante dans le traitement des cancers du sang comme les leucémies, les lymphomes et les myélomes. L'interleukine IL-2 est indiquée dans deux type de cancer chimiorésistants qui sont le cancer du rein métastatique et le mélanome métastatique¹⁶.

2. Inhibiteurs points de contrôles

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont une voie de l'immunothérapie particulièrement étudiée en ce moment. La réponse immunitaire est régulée par des points de contrôle stimulateurs et inhibiteurs. Deux des principaux points de contrôle inhibiteurs sont la voie PD-1/PD-L1 et CTLA-4.

L'activation de ces points de contrôle sert à diminuer l'activité des lymphocytes T afin de prévenir une réponse aux auto-antigènes. Cependant, ces points de contrôle peuvent également être exploités par les tumeurs pour échapper au système immunitaire.

¹⁶ L'immunothérapie [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: [/article/26113_immunotherapie](https://www.liguecancer.org/26113-immunotherapie)

Les médicaments développés comme inhibiteurs de points de contrôle stimulent la réponse immunitaire en bloquant les interactions récepteurs-ligand afin de permettre au système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales.

3. Transfert adoptif de lymphocyte T

Les thérapies cellulaires adoptives, connues aussi sous le terme de « transfert adoptif de cellules » permettent de stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires les informations nécessaires pour reconnaître les cellules tumorales et les détruire. Le principe de cette approche est de sélectionner des cellules immunitaires, de les amplifier/modifier et de les réinjecter dans l'organisme du patient.

La première approche était celle du transfert adoptif de lymphocyte T infiltrant la tumeur (TIL). Cela consistait à prélever des lymphocytes T d'un patient à partir de sa tumeur, de sélectionner et d'amplifier les plus efficaces en laboratoire afin de lui réinjecter. Les réponses étant variables, cette approche a dû être approfondie.

Désormais, une fois la sélection de cellules immunitaires faites, celles-ci sont modifiées génétiquement. Cette technique porte le nom de transfert adoptif de lymphocyte T génétiquement modifiés (CAR-T), permettant aux cellules d'exprimer des récepteurs spécifiques et d'éviter les rejets en évitant la reconnaissance HLA. L'expression des récepteurs à la surface des cellules modifiées est possible par l'origine exogène du matériel génétique inséré dans la cellule. Ces récepteurs sont qualifiés de « chimériques », donnant le nom de « *Chimeric Antigen Receptor* ». Les lymphocytes T seront cultivés jusqu'à ce qu'ils prolifèrent par million puis réinjecter aux patients.

Il existe les CAR T autologues, c'est-à-dire que les CAR-T sont produits à partir des cellules du patient et les CAR T allogéniques où les CAR-T proviennent de donneurs sains.

Des réponses cliniques durables ont été rapportées avec le transfert adoptif de lymphocytes T dans le mélanome métastatique et certains cancers hématologiques¹⁷

¹⁷ Wu R, Forget MA, Chacon J, et al. Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer J*.2012;18(2):160-175.

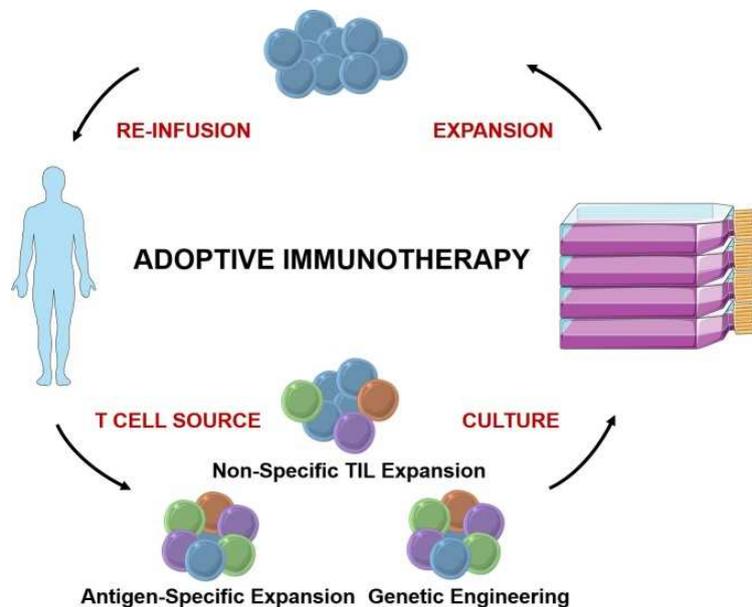


Figure 6 : Principe de l'approche par CAR-T cell¹⁸

Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Bulletin du Cancer. janv 2019;106(1):37-47.

4. Vaccins thérapeutiques.

Une autre approche est actuellement développée. Les vaccins thérapeutiques cherchent à créer une réponse immunitaire en exposant les cellules immunitaires à un antigène spécifique, habituellement, en injectant l'antigène chez le patient¹⁹.

B. Les différences entre traitements traditionnels du cancer et immunothérapie

Les traitements traditionnels du cancer tels que la radiothérapie et la chimioradiothérapie ne ciblent pas spécifiquement les cellules tumorales et peuvent également endommager les cellules de l'hôte^{20,21}.

L'immunothérapie est une approche différente des traitements conventionnels du cancer. L'objectif de l'immunothérapie est d'exploiter le système immunitaire du patient pour renforcer la réponse immunitaire adaptative contre la tumeur, plutôt que de tuer directement les cellules tumorales²².

¹⁸ Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Bulletin du Cancer. janv 2019;106(1):37-47.

¹⁹ National Cancer Institute (NCI). Cancer Vaccines. National Institutes of Health(NIH). 1-1-2015.

²⁰ American Cancer Society (ACS). Chemotherapy: WhatIt Is, How It Helps. Atlanta, GA. 2013:1-11.

²¹ American Cancer Society (ACS). Radiation Therapy: WhatIt Is, How It Helps. Atlanta, GA. 2015:1-11.

²² Murphy K. Manipulation of the immune responses. In:Janeway'sImmunobiology. 8thed. New York, NY: Garland Science; 2012:669-716.

Immunothérapie	Traitements traditionnels du cancer
L'immunothérapie consiste à stimuler les composants du système immunitaire du patient ou à fournir des formes synthétiques de protéines du système immunitaire pour attaquer les cellules tumorales ²³ .	Les traitements traditionnels du cancer agissent directement à la fois sur les cellules normales en prolifération rapide et sur les cellules tumorales ^{24,221} .
La mémoire immunologique peut permettre aux patients de présenter des réponses durables qui persistent pendant plusieurs années après le traitement ^{25,26} .	Après une durée de réponse variable, les tumeurs vont probablement développer une résistance aux traitements traditionnels du cancer ^{27,28} .
Les immunothérapies ont un profil d'effets indésirables (EI) inflammatoires particulier qui résulte de l'activation non spécifique du système immunitaire ²⁹ .	Après les traitements traditionnels du cancer, des EI surviennent en raison de la toxicité non spécifique vis-à-vis de toutes les cellules en prolifération rapide, qui peut entraîner une mort cellulaire massive se traduisant par une fatigue sévère et une atteinte des organes vitaux ³⁰ .

II. Les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires

A. Principe des inhibiteurs de points de contrôle

L'intérêt des immunothérapies spécifique est de rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale, par l'intermédiaire des points de contrôle immunitaire. Le lymphocyte T possède à sa surface des récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition, lui permettant de moduler son activité³¹.

²³ American Cancer Society (ACS). Cancer Immunotherapy. Atlanta, GA. 2015:1-19.

²⁴ American Cancer Society (ACS). Chemotherapy Drugs: How They Work. Atlanta, GA. 2015:1-17.

²⁵ Ribas A, Hersey P, Middleton MR, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):1-10.

²⁶ Harris SJ, Brown J, Lopez J, et al. Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. *Cancer Biol Med.* 2016;13(2):171-193.

²⁷ Ribas A, Hersey P, Middleton MR, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):1-10.

²⁸ Kelderman S, Schumacher TN, Haanen JB. Acquired and intrinsic resistance in cancer immunotherapy. *Mol Oncol.* 2014;8(6):1132-1139.

²⁹ Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-1982.

³⁰ Chan CW, Tsui SK, Law BM, et al. The Utilisation of the Immune System in Lung Cancer Treatment: Beyond Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):286.

³¹ Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* déc 2011;480(7378):480-9.

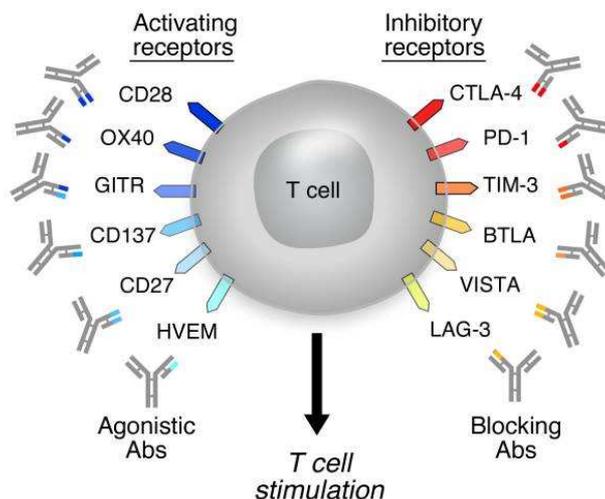


Figure 7 : Types de récepteurs sur le lymphocyte T

Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature. déc 2011;480(7378):480-9.

Parmi ces récepteurs, on note que les récepteurs OX40 ; CD28 ; CD137 ; GITR sont des récepteurs de co-stimulation. A l'inverse, les récepteurs PD-1, CTLA-4, LAG-3 et TIM-3 sont des récepteurs de co-inhibition des lymphocytes T.

Deux des principaux points de contrôle inhibiteurs sont la voie PD-1/PD-L1 et CTLA-4. Récemment, le prix nobel de médecine en 2018 a été attribué à deux chercheurs James Allison et Tasuku Honjo pour leur découverte des molécules CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) et PD-1 (*Programmed Cell Death 1*). Ces deux récepteurs inhibiteurs sont des points de contrôles immunologiques, essentiels afin que le système immunitaire n'ait pas une fonction délétère sur les tissus sains.

En conditions normales, l'activation de ces points de contrôle sert à diminuer l'activité des lymphocytes T afin de prévenir une réponse aux auto-antigènes. Ces points de contrôle peuvent également être exploités par les tumeurs pour échapper au système immunitaire.

Les médicaments développés comme inhibiteurs de points de contrôle stimulent la réponse immunitaire en bloquant les interactions récepteur-ligand afin de permettre au système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales.

Les tumeurs développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire. L'un de ces mécanismes consiste à réguler à la hausse les molécules co-inhibitrices de points de contrôle, qui régulent négativement la réponse immunitaire des lymphocytes T. Cela se traduit par une absence de réponse contre la tumeur, lui permettant de se développer.

Des anticorps de synthèses peuvent bloquer les interactions entre les molécules de points de contrôle, favorisant dès lors la stimulation du système immunitaire et lui permettant d'éliminer

les cellules tumorales. Les deux points de contrôle qui sont ciblés par ces anticorps sont PD-1/PD-L1 et CTLA-4.

B. Le lymphocyte T au centre des inhibiteurs de points de contrôles

L'activation des lymphocytes T a besoin de deux signaux :

- La reconnaissance d'un antigène par le récepteur de lymphocyte T (TCR)
- La liaison du CD28 des lymphocytes T au CD80 ou CD86 sur les cellules présentatrices de l'antigène.

L'activation des lymphocytes T entraîne l'expansion clonale des lymphocytes T effecteurs, qui sont capables de détruire les cellules tumorales porteuses du même antigène que le lymphocyte T initial. Au cours de la phase d'amorçage des lymphocytes T, CD80 se lie à CD28 sur les lymphocytes T afin de délivrer un signal co-stimulateur pour l'activation et la survie des lymphocytes T.

1. Fonction CTLA-4

CTLA-4 (« *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* ») est un récepteur de point de contrôle immunitaire régulé à la hausse sur les lymphocytes T activés.

Il est le régulateur négatif principal de la phase précoce, ou d'amorçage, de l'activation des lymphocytes T. En effet, c'est un point de contrôle inhibiteur, qui entre en compétition avec CD28 pour CD80/86 et établit un seuil qui doit être dépassé avant que l'activation des lymphocytes T se produise.

L'inhibition de CTLA-4 par un anticorps anti-CTLA-4 peut stimuler l'activité antitumorale générale par plusieurs mécanismes, en libérant CD80/86 pour la co-stimulation des lymphocytes T via CD28. L'inhibition de CTLA-4 diminue le seuil requis pour la stimulation des lymphocytes T, entraînant une augmentation de l'activation des lymphocytes T et un renforcement de la réponse antitumorale.

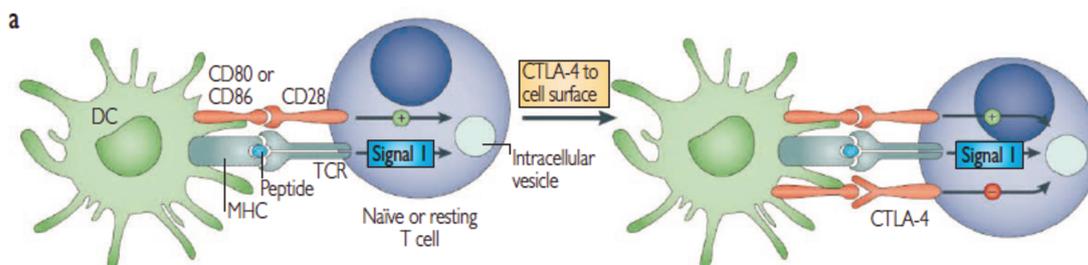


Figure 8 : Inhibition par CTLA-4³²

ESMO Handbook of Immuno-Oncology 2018. p6:389

³² ESMO Handbook of Immuno-Oncology 2018. :389.

2. Fonction de PD-1

Les tumeurs peuvent utiliser la voie PD-1/PD-L1 pour protéger la tumeur vis-à-vis de la destruction médiée par le système immunitaire³³.

PD-1, « *Programmed cell death* » est un récepteur de point de contrôle immunitaire inhibiteur, qui est exprimé sur les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ activés, les lymphocytes B, les cellules NK, les monocytes et les lymphocytes T régulateurs. PD-1 se lie à PD-L1 et PD-L2 pour limiter l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques³⁴.

Il est exprimé sur les lymphocytes T régulateurs et peut se lier à ses ligands à l'intérieur du microenvironnement tumoral et ainsi renforcer la prolifération des lymphocytes T régulateurs, permettant un renforcement de la suppression de la réponse des lymphocytes T médiée par les lymphocytes T régulateurs.

L'inhibition de PD-1 peut prévenir les effets immunosuppresseurs de ce récepteur de point de contrôle, entraînant la restauration de la fonction des lymphocytes T. Cette activité des lymphocytes T peut ensuite conduire à une réponse immunitaire anti tumorale plus importante.

Les anticorps anti-PD-1 inhibent l'interaction de PD-1 avec

- PD-L1 sur les cellules tumorales et
- PD-L2 sur les cellules épithéliales (cellules normales)

Cependant, ils n'interfèrent pas avec l'interaction PD-L1/CD80. La liaison de PD-L1 à CD80 peut avoir un effet inhibiteur sur le système immunitaire.

3. Fonction de PD-L1

PD-L1 est un ligand exprimé sur les cellules immunitaires, dont les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T activés. Il se lie à son récepteur PD-1, à la surface des lymphocytes T effecteurs infiltrant les tumeurs délivrant un signal inhibiteur aux lymphocytes T et réduisant leur prolifération. Il peut se lier à CD80 sur les cellules immunitaires, dont celles infiltrant les tumeurs et inhibe la prolifération des lymphocytes T. PD-L1 contribue à la

³³ PD-1 signalling in CD4⁺ T cells restrains their clonal expansion to an immunogenic stimulus, but is not critically required for peptide-induced tolerance [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855797/>

³⁴ The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856023/>

conversion des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T régulateurs et inhibe les réponses des lymphocytes T en favorisant l'induction et le maintien des lymphocytes T régulateurs.

Les anticorps anti-PD-L1 inhibent la liaison de PD-L1 à PD-1 dans les tissus périphériques et n'inhibent pas les interactions entre PD-L2 et PD-1, de sorte que PD-L2 peut continuer à jouer un rôle important dans la régulation immunitaire.

Par ailleurs, ils inhibent l'interaction de PD-L1 avec CD80 dans les ganglions, permettant au CD80 de se lier à CD28 et de stimuler les LT activés et inhibent la signalisation co-inhibitrice médiée par CD80.

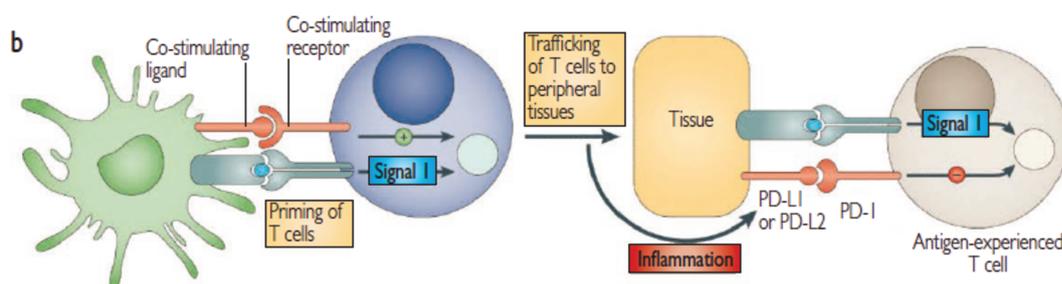


Figure 9 : Inhibition de la voie PD-1/PD-L1

D'après ESMO Handbook of Immuno-Oncology 2018. p6:389

4. Différences PD-1/PD-L1

Comme vu précédemment, l'inhibition de PD-L1 peut empêcher les interactions PD-L1/CD80 mais n'inhibe pas les interactions PD-1/PD-L2. Par contre, les anticorps PD-1 inhibent les interactions entre PD-1 et PD-L1 ou PD-L2 mais n'inhibent pas l'interaction entre PD-L1 et CD80. Les études ont montré que l'inhibition PD-L1 peut avoir une activité anti-tumorale plus importante³⁵.

Le profil d'événements indésirables d'origine immunologique (*Immuno-mediate adverse event* = *ImAE*) peut également varier entre les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1.

³⁵ Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*. 2007;27(1):111-122. [cité 26 janv 2019].

C. Différence de réponse tumorale à l'immunothérapie / traitements traditionnels

1. Cinétique clinique

La nature différente des cibles et des mécanismes d'action de l'immunothérapie en regard des traitements traditionnels se traduit par des réponses différentes chez les patients.

Après l'administration d'une immunothérapie, la réponse du patient est lente. Au contraire, la réponse tumorale après une chimiothérapie est rapide, une diminution de volume des lésions initiales est observée dans les semaines qui suivent l'initiation du traitement³⁶.

Après l'initiation du traitement, le système immunitaire est activé et il déclenche une réponse immunitaire. L'effet de la réponse immunitaire sur la charge tumorale se manifeste des semaines voire des mois après l'initiation du traitement. Cela a un impact sur la survie des patients, qui peut s'observer des années après l'initiation de l'immunothérapie.

2. Réponse tumorale

Dans le cas des traitements traditionnels, comme la chimiothérapie cytotoxique, si la tumeur est sensible au traitement, les cellules tumorales sont tuées rapidement, entraînant une diminution de la charge tumorale globale. Par contre, une augmentation précoce de la charge tumorale en raison de la prolifération des cellules tumorales est l'indication d'une progression de la maladie et d'une résistance à la chimiothérapie. En cas de progression de la maladie avec la chimiothérapie cytotoxique, il est recommandé d'arrêter le traitement.

Cependant, avec l'immunothérapie, une augmentation apparente de la charge tumorale peut être observée du fait de l'infiltration de la tumeur par les cellules immunitaires et inflammatoires plutôt que d'une croissance et d'une prolifération réelles de la tumeur. C'est ce que l'on appelle une « pseudo-progression ». Des réponses à l'immunothérapie peuvent également se manifester après une progression classique de la maladie.

De plus, une maladie stable persistante pourrait représenter une activité antitumorale. De ce fait, l'arrêt de l'immunothérapie n'est pas toujours recommandé en cas de progression apparente de la maladie.

³⁶ Hoos A. Evolution of end points for cancer immunotherapy trials. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl8:viii47-viii52.

Avec l'immunothérapie, il y'a 4 schémas possibles de réponse chez les patients atteints de cancer :

- Réponse complète avec une réduction immédiate de la charge tumorale
- Maladie stable, avec une diminution lente et régulière de la charge tumorale dans certains cas
- Augmentation initiale du volume tumorale avec le temps, suivi d'une réponse
- Développement de nouvelles lésions au cours du traitement, entraînant une augmentation de la charge tumorale

3. Différence de profil d'évènements indésirable entre immunothérapie et chimiothérapie

Les imAE ont une étiologie inflammatoire, et sont différents de ceux observés avec les traitements cytotoxiques traditionnels³⁷.

Les chimiothérapies conventionnelles ciblent l'ADN dans les cellules ou les composants responsable de la progression du cycle cellulaire. Cela conduit au ciblage non spécifique de toutes les cellules en prolifération rapide, dont les cellules tumorales et les cellules saines en division. Contrairement à l'immunothérapie, la toxicité non spécifique associée à la chimiothérapie peut provoquer une mort cellulaire massive, se traduisant par une fatigue sévère et une atteinte des organes vitaux.

Plusieurs organes sont particulièrement sensibles aux toxicités chimio-induites, notamment la moelle osseuse, la peau, les cheveux et le tractus gastro-intestinal.

Le ciblage de points de contrôle avec des anticorps entraîne la réactivation de la capacité des lymphocytes T cytotoxiques à détruire les cellules tumorales.

En perturbant l'équilibre du système immunitaire et en provoquant une activation immunologique non spécifique, l'inhibition de points de contrôle est associée à des imAE qui sont dus à des manifestation auto-immunes. Les imAE peuvent se produire des semaines voire des mois après l'initiation du traitement. Ils sont systémiques et peuvent affecter des organes tels que la peau, le tractus gastro-intestinal, les poumons, les glandes endocrines, le foie, le système nerveux, les yeux et les reins.

Le traitement par inhibiteur de CTLA-4 semble s'accompagner d'une incidence et d'une sévérité accrue des imAE versus l'inhibition de PD-1. Cela pourrait s'expliquer par leurs

37 VilladolidJ, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(5):560-575.

mécanismes d'action différents. La fréquence des imAE pourrait peut-être être différente chez les patients traités par anticorps anti-PD-1 versus anticorps anti-PD-L1 sur la base de leurs mécanismes d'action différents. L'inhibition de PD-1 interfère avec les interactions PD-1/PD-L1 et PD-1/PD-L2 tandis que l'inhibition de PD-L1 interfère uniquement avec l'interaction PD-1/PD-L1, préservant l'interaction PD-1/PD-L2, contribuant dès lors à médier l'auto-tolérance. On ne dispose toutefois pas encore de données d'études comparatives directes.

Les patients atteints de cancer peuvent être traités par inhibiteurs de points de contrôle en monothérapie ou en association.

Le traitement en association peut améliorer l'efficacité du traitement, mais pourrait entraîner une incidence accrue d'imAE, car chaque agent pourrait avoir un profil d'EI légèrement différent. L'utilisation d'associations pourrait conduire à ce que le patient présente réellement les imAE associés aux deux agents.

III. L'immunothérapie et le cancer du poumon

A. Épidémiologie du cancer du poumon

Le cancer du poumon est un des cancers les plus mortels, avec 1,7 millions de décès par an dans le monde. En France, il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme. Ce sont des cancers diagnostiqués tardivement puisque l'âge moyen au diagnostic chez les hommes est estimé à 65 ans et chez la femme à 64 ans³⁸.

B. Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

Il existe différentes formes de cancer du poumon, cependant, il faut noter que le CBNPC représente 80 % de ces cancers du poumon. Il s'agit d'un cancer évolutif réparti en 4 stades, dont le pronostic s'assombrit au fil du temps. Bien qu'il y ait une intention curative des stades I à III, la prise en charge du patient demeure complexe étant donné que le diagnostic s'effectue à un stade avancé de la maladie. En outre, le stade IV est un cancer particulièrement à mauvais pronostic puisque les métastases sont diffuses et sa survie est de 0% à 5ans.

³⁸ guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf

Aujourd'hui, un progrès considérable a été effectué dans les stades avancés. En ciblant l'axe PD1/PD-L1, accessoirement CTL4A, on peut observer des réponses durables, des rémissions prolongées mais pour une minorité de patients.

1. CBNPC de stade IV

a. Évolution de la prise en charge des stades IV

En 1970-1980, la question se posait de traiter les CBNPC métastatiques, jusqu'à ce que 8 études et méta analyses démontrent un bénéfice de 6 mois de survie globale (Annexe 1). Puis, en 2002, l'étude Schiller inclue 1000 patients CBNPC de stade 4, avec 4 bras de traitement de chimiothérapie, et 8 mois de survie globale (Annexe 2). A cette époque, les traitements étaient choisis selon le profil de toxicité et des effets indésirables.

Puis, en 2006, il y a l'arrivée des anti angiogéniques avec le bévacizumab qui permet une survie globale de 12 mois. En 2009, arrive les premiers inhibiteurs de tyrosine kinase de première génération pour les mutés EGFR avec une survie globale de 24 mois. Désormais, les inhibiteurs de troisième génération permettent une survie globale de 30 à 50 mois³⁹.

b. Prise en charge des stades IV

Le traitement des stades IV dépend de plusieurs facteurs dont l'immunogénicité de la tumeur et de l'addiction oncogénique.

L'addiction oncogénique est définie comme une dépendance de la cellule tumorale à une anomalie biologique⁴⁰. La cellule cancéreuse devient dépendante de ces anomalies pour assurer sa survie et sa multiplication.

Il existe donc deux types de biomarqueurs que l'on va évaluer pour la prise en charge du patient. Dans un premier temps, on va regarder chez le patient la présence ou non d'addiction oncogénique (oncogène moteur) par séquençage pour regarder les différents gènes.

S'il y a addiction oncogénique, le traitement sera la thérapie ciblée (anti-EGFR, anti-ALK, anti-ROS, anti-BRAF). S'il y a en plus un marqueur d'immunogénicité supérieur à 50 % on pourra commencer par l'immunothérapie⁴¹.

39 Scherpereel A. L'immunothérapie de première ligne pour les CBNPC de stades avancés (sans addiction oncogénique). Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2018;10(3):380-4.

⁴⁰ Oncogènes, addiction oncogénique et impact pratique [Internet]. [cité 02 janv 2019]. Disponible sur: <https://splf.fr/oncogenes-addiction-oncogénique-et-impact-pratique/>

⁴¹ Couraud DS. GROUPE DE TRAVAIL CBNPC. :57.

S'il n'y a pas d'addiction oncogénique ni de marqueur d'immunogénicité, le traitement utilisé sera alors la chimiothérapie. Aujourd'hui, des essais sont en cours pour combiner la chimiothérapie et l'immunothérapie, car la chimiothérapie permettrait d'activer le système immunitaire.

Le bénéfice des thérapies ciblées concerne un petit nombre de patients stade IV. Les mutations ALK, ROS, BRAF, concernent environ 5-6%, et les mutations EGFR, environ 10 % des patients du CBNPC de stade IV.

c. Arrivée des immunothérapies dans le stade IV

i. Immunothérapie en seconde ligne

Depuis 2015, l'immunothérapie est arrivée dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC stade IV sans addiction oncogénique.

Les premières AMM sont arrivées en 2015 et 2016 avec la mise sur le marché du Nivolumab, du Pembrolizumab et l'Atezolizumab en seconde ligne. Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anti-PD1, tandis que l'atezolizumab est un anti-PD-L1.

Concernant le Nivolumab (Opdivo), les checkmates 017 et 057 ont évalué son efficacité versus Docétaxel (Annexe 3). La checkmate 017 concerne les patients atteints d'un CBNPC atteints de CBNPC avancé de type épidermoïde⁴² et la checkmate 057, les non épidermoïdes.

La checkmate 057 permet de mettre en avant qu'avec Opdivo, un patient sur deux est en vie à un an et deux fois plus de patients sont en vie à 2 ans versus Docétaxel.

Avec la checkmate 017, on observe trois fois plus de patients en vie à 2 ans versus Docétaxel. Le Nivolumab a donc reçu son AMM pour le CBNPC localement avancé ou métastatique de type épidermoïde et non épidermoïde après une chimiothérapie antérieure.

Le Pembrolizumab (keytruda) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur PD-1. Il permet de bloquer l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2. Il potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales.

La keynote 010 a permis de prouver son efficacité versus Docétaxel. Il s'agit d'une étude de supériorité phase II/III chez des patients CBNPC de stade IV avec taux de PD-L1 $\geq 1\%$. Les critères principaux de l'étude étaient l'OS et la PFS (Annexe 4).

⁴² Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 9 juill 2015;373(2):123-35.

Chez les patients avec taux de PD-L1 \geq 1%, keytruda ne permet pas de différence significative sur la survie sans progression mais permet une diminution du risque relatif de décès de 29 %. Chez les patients avec un taux de PD-L1 \geq 50%, keytruda permet une diminution de 42 % du risque de survie sans progression et diminue le risque relatif de décès de 46 %.

La keynote 010 a donc permis l'AMM de Keytruda dans le traitement de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie avant.

Enfin, l'atezolizumab (Tecentriq) a été étudié par l'étude OAK. Il est indiqué en monothérapie dans le CBNPC localement avancé après une chimiothérapie antérieure. C'est un anti PD-L1, qui permet de lever le blocage du lymphocyte T et de restaurer son activité.

On observe avec l'atezolizumab une survie globale de 13,8 mois versus 9,6 mois pour le docétaxel et une survie globale de 15,7 mois dans la population \geq 1% (Annexe 5).

i. Immunothérapie en première ligne

Puis le Pembrolizumab a été étudié pour la première ligne. Cependant, dès lors qu'il y a présence d'addiction oncogénique, le traitement de première ligne sera toujours la thérapie ciblée

La keynote 024 est une étude de supériorité versus chimiothérapie pour les patients atteints d'un CBNPC de stade IV avec un taux de PD-L1 \geq 50%⁴³. Keytruda est administré à une posologie de 200 mg toutes les trois semaines (Annexe 6).

Keytruda permet alors une diminution de 50 % du risque relatif de survie sans progression et une diminution de 40 % du risque de décès. Cette étude a permis à Keytruda d'obtenir son AMM en première ligne pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC de stade IV dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 50 %.

2. Stade III du CBNPC

a. Évolution de la prise en charge des stades III

Le stade III du CBNPC est un stade où il n'y a pas eu d'innovation thérapeutique depuis 15 ans. Un patient sur quatre atteint d'un CBNPC est diagnostiqué au stade III. La survie à 5 ans varie

⁴³ Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606774>

de 13 à 36 % selon le sous-stade. En 2017, son incidence en France peut être estimée entre 8300 et 12 500 cas.

Au fil des années, il y'a eu une amélioration incrémentale de la survie globale des patients.

Dans les années 1970, la radiothérapie permettait une survie globale d'environ 10%. Puis, l'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie en séquentielle augmentait la survie globale à 18%⁴⁴. Aujourd'hui, avec l'utilisation de la chimio-radiothérapie concomitante et les progrès de ces techniques permettent une survie globale de 53,2% à deux ans⁴⁵.

Ces améliorations sont dues à une meilleure sélection des patients, une meilleure chimiothérapie, une meilleure prise en charge des patients avec une meilleure gestion de la toxicité et les améliorations des techniques de radiothérapie en 3D. En général, les rechutes interviennent dans les deux à trois ans.

b. Prise en charge des stades III

Le stade III se segmente en trois sous-populations dont les standards thérapeutiques et pronostics sont différents. Le stade III A est principalement pris en charge par la chirurgie, tandis que les IIIB et IIIC sont généralement pris en charge par la chimio-radiothérapie.

Le stade III est le dernier stade de la maladie à visée curative.

c. Arrivée de l'immunothérapie dans le stade III

En Septembre 2018, le Durvalumab (Imfinzi) est devenue la première immunothérapie à être indiquée dans le stade III du CBNPC. Cette AMM dans un stade non métastatique encourage les laboratoires à investiguer des études cliniques avec les immunothérapies dans des stades plus précoces de la maladie.

Aujourd'hui, Imfinzi vient s'inscrire après chimio-radiothérapie dans le CBNPC stade III non résecable avec une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$ ⁴⁶. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-PD-L1 antinéoplasique de type IgG1k entièrement humain, qui n'induit pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

44 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials | The BMJ [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/311/7010/899.long>

45 ASTRO 2017: RTOG 0617: Long-Term Survival Rates Improve Previous Estimates for Locally Advanced Lung Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/58088>

46 imfizi-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_fr.pdf

En outre, Imfinzi s'inscrit principalement dans la prise en charge des patients IIIB et IIIC. Avant Imfinzi, ces patients étaient souvent considérés comme des stades IV et bénéficiaient d'une prise en charge équivalente à ce stade. Le Durvalumab vient mettre en avant le besoin médical qui était non couvert jusqu'à présent et le fait qu'il faut adapter la prise en charge du patient dès le stade III. On parle d'une véritable prise en charge dans les stades III.

Cependant, le protocole « PACIFIC » afin d'être éligible est spécifique et nécessite une prise en charge particulière du patient.

L'étude PACIFIC concernait des patients inopérables qui ont eu une radio chimio concomitantes et en étant stabilisé. Il n'y avait pas de sélection en fonction du statut PD-L1, 37 % des patients avaient un statut inconnu dans l'étude. 2 patients ont reçu Durvalumab versus 1 patient qui recevait un placebo.

Les end points étaient l'OS et la PFS. Les résultats sont significatifs puisque le durvalumab retarde de façon très importante la maladie avec une médiane de survie sans progression de 16,8 mois, tandis que la médiane de survie sans progression avec le placebo était de 5,6 mois.

Au niveau du bénéfice en survie globale, il y a une augmentation de 10 % à deux ans, soit de 55,6% à 66,3 %. La mortalité est réduite de 32 % à deux ans.

Pour les patients dont on connaissait le statut PD-L1 avec un seuil de 25 %, il y avait toujours un bénéfice.

Cependant, de manière exploratoire, la HAS a demandé une étude rétrospective pour les patients avec un statut supérieur ou égal à 1 %.

On a alors observé un bénéfice de PFS et d'OS pour les patients positifs. Mais pour les patients négatifs, seul un bénéfice en survie sans progression a été observé.

Chez les patients avec PD-L1 supérieur ou égale à 1%, la PFS est de 17,8 mois, soit 54 % de réduction du risque de progression ou de décès avec Durvalumab par rapport au placebo. Concernant la survie médiane, celle-ci est non atteinte et permet une diminution de 47 % du risque de décès (Annexe 7 et 8).

Partie III : Les enjeux de l'industrie pharmaceutique

Dans cette course aux développements des immunothérapies et à l'AMM, les acteurs sont nombreux. Bristol-Myers Squibb, Roche, MSD et AstraZeneca développent tous des immunothérapies spécifiques. Les laboratoires s'orientent désormais sur des indications très ciblées afin de démontrer un intérêt thérapeutique unique et de réduire leur temps de développement.

Par exemple, Keytruda développée par MSD dans le mélanome a permis d'obtenir une réponse thérapeutique chez des patients qui n'avaient pas de traitement thérapeutique. Il y avait donc une vraie solution thérapeutique. D'un point de vue réglementaire, le délai de développement a pu être réduit et était de l'ordre de 7 à 8 ans. Les lancements ciblés permettent un impact thérapeutique immédiat, souvent dans des marchés restreints, et cela permet d'optimiser le lancement du médicament.

I. Acteurs sur le marché (classe thérapeutique)

A. Les différents inhibiteurs points de contrôle

Traitement anti-PD1	Traitements anti-PD-L1	Traitement anti-CTLA4
Nivolumab (Opdivo)	Atezolizumab (Tecentriq)	Ipilimumab (Yervoy)
Pembrolizumab (Keytruda)	Durvalumab (Imfinzi)	
	Avelumab (Bavencio)	

Tableau 2 : Classe thérapeutique des différents inhibiteurs points de contrôle

1. Anti-PD-1

Le premier anti-PD-1 a été développé par Bristol-Myers Squibb avec le Nivolumab (Opdivo®)⁴⁷, dans l'indication du mélanome avancé en 2015. A ce jour, Opdivo est indiqué dans de nombreuses indications comme le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules, le carcinome à cellules rénales, le lymphome de Hodgkin classique, le cancer épidermoïde de la tête et du cou et le carcinome urothélial.

⁴⁷ Opdivo | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>

Puis MSD a développé le pembrolizumab (Keytruda®)⁴⁸ dans le mélanome également. Il en a découlé des extensions d'indications pour le cancer bronchique non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin classique et le carcinome urothélial.

2. Anti-PD-L1

A côté des anti-PD1, on note trois anti PD-L1. Roche a développé l'Atezolizumab (Tecentriq)⁴⁹, indiqué dans le CBNPC de stade IV, et le carcinome urothélial.

Puis, Avelumab (Bavencio) est un co-développement par Pfizer et Merck serono⁵⁰ indiqué dans le carcinome de Merkel. Récemment en 2018, Durvalumab (Imfinzi), développée par AstraZeneca dans le stade III du CBNPC non résecable a obtenu son AMM.

3. Anti-CTLA4

Actuellement, il existe un seul anti-CTLA-4 approuvé dans l'Union Européenne. Il s'agit de l'ipilimumab (Yervoy). Bristol Myers Squibb a reçu l'AMM en 2011 pour l'ipilimumab dans le mélanome avancé. Aujourd'hui, il est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé, non résecable ou métastatique⁵¹.

B. Accès au marché

La plupart des immunothérapies spécifiques (84%) ont reçu un SMR important, leur permettant d'être agréé aux collectivités. Dans le CBNPC, les immunothérapies spécifiques ont été évaluées par la commission de transparence. La moitié a obtenu un ASMR IV, correspondant à un intérêt thérapeutique mineur, et l'autre moitié a obtenu un ASMR III, soit un intérêt thérapeutique modéré.

II. Quels Enjeux ?

A. Bon usage

1. Stratégie thérapeutique

Les immunothérapies spécifiques ont changé la prise en charge des cancers, et nécessite de s'adapter en permanence avec l'arrivée des nouvelles molécules et/ou des extensions

⁴⁸ Keytruda | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

⁴⁹ Tecentriq | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>

⁵⁰ Bavencio | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>

⁵¹ Haute Autorité de Santé - YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal

d'indication. La stratégie thérapeutique et la place des traitements est parfois complexe, comme dans le CBNPC métastatique où il y a plusieurs lignes de traitements.

L'enjeu est d'autant plus complexe que chaque immunothérapie a ses spécificités, selon les posologies et les indications. En effet, les durées d'administration peuvent être différentes comme avec les anti-PD-1 et anti-PD-L1, où certains sont administrés jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable, et d'autres sur une durée d'un an comme avec le durvalumab.

En 2017, il y avait plus de 1500 essais cliniques en cours concernant l'évaluation des immunothérapies spécifiques, dont 50 % en association. La multitude de ces essais renforce le fait d'être particulièrement vigilant sur le bon usage et l'utilisation de ces molécules.

2. Gestion des EI

Le suivi du patient sous immunothérapie est complexe du fait des effets indésirables immuno-médiés. On estime que la toxicité liée à ces traitements affecte 60 % des patients⁵². Bien que souvent, peu sévère, la gestion des EIim apparaît comme compliquée, puisqu'ils peuvent survenir de manière imprévisible, des mois après l'arrêt du traitement.

Le plus souvent, il s'agit de pneumopathies inflammatoires, de colites, d'hépatites, de néphrites, d'éruption cutanées ou d'endocrinopathies, qui nécessitent une prise en charge par un spécialiste d'organe.

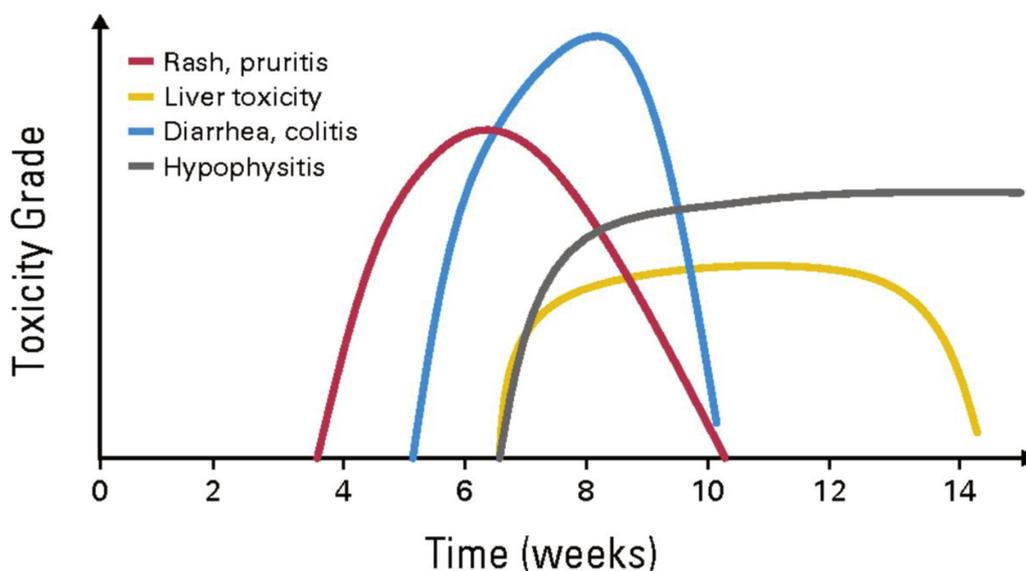


Figure 10 : Cinétique d'apparition des effets indésirables liés à l'immunité sous Ipilimumab⁵³

Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab: Journal of Clinical Oncology: Vol 30, No 21

⁵² Larevedupraticien Vol69 Janvier 2019

⁵³ Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab: Journal of Clinical Oncology: Vol 30, No 21 [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.41.6750?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&

L'augmentation du nombre de patients sous immunothérapie et la complexité de survenue de la toxicité liée au traitement impose de reformer et de sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé du parcours de soin du patient.

Enfin, de nombreuses études cliniques sont en cours, étudiant l'association de différents inhibiteurs points de contrôle entre eux. Cela renforce le fait d'améliorer le suivi et la gestion des Elim car ils pourront très certainement provoquer l'addition et l'aggravation des différents effets indésirables.

B. Enjeux organisationnels

1. Hospitalisation de jour

La file active de patient sous immunothérapie ne cesse de croître tant par le bénéfice apporté que par la multiplication des indications thérapeutiques. Étant des médicaments à utilisation hospitalière, 90 % des administrations se font en hospitalisation de jour.

Par ailleurs, la durée de stabilité des immunothérapies est de 24h, ce qui implique qu'elles peuvent être préparées que le matin même de l'administration. Cela a comme conséquence, une saturation de ces HDJ et cela nécessite une réelle adaptation de l'organisation hospitalière et des flux de patients⁵⁴.

L'objectif ici est donc de contrôler l'augmentation du flux de patient en HDJ. Cela peut se traduire par différentes actions comme l'adaptation des moyens des unités d'hospitalisation de jour, par le biais, de mise en place d'étude prospective sur l'évolution des files actives en fonction des nouvelles AMM afin de pouvoir mettre en place des outils de gestion de flux. Enfin, les laboratoires doivent étudier le fait de simplifier les modalités de préparation et de dispensation des immunothérapies, en développant par exemple des formulations à dose fixe, et sous cutané.

2. Lien ville-hôpital

Les HDJ impliquent le fait de renforcer la coordination ville-hôpital, celle-ci est extrêmement importante afin d'assurer le suivi du patient. En effet, le patient sous immunothérapie doit bénéficier d'une surveillance renforcée.

Aujourd'hui, on fait face à un manque de formation des professionnels de santé comme les pharmaciens, les médecins généralistes et les infirmières qui n'ont pas les informations nécessaires au bon suivi du patient. Il faut donc renforcer les informations auprès des acteurs de la prise en charge et des patients sur le suivi de l'immunothérapie.

⁵⁴ livre-blanc.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.crio-immunotherapie.com/livre-blanc.pdf>

C. Données de vie réelle

Les immunothérapies ont bénéficié d'un accès précoce sur le marché par leur caractère innovant. L'enjeu majeur d'aujourd'hui est de récolter suffisamment de données pour pouvoir évaluer l'efficacité et les toxicités de ces traitements au long terme⁵⁵.

Les données de vie réelle ont de multiples intérêts et permettent de renforcer la surveillance des produits, de confirmer l'efficacité des traitements, et de pouvoir aider à la décision de financement et de remboursement.

D. Financement

En 2016, en France, il y avait 10 649 patients sous Nivolumab, 1567 patients traités par Pembrolizumab, et 391 patients sous Ipilimumab. La population de ces trois immunothérapies spécifiques a été estimée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et représenterait environ 20 000 nouveaux patients par an, toutes indications confondues.

L'évolution des dépenses de santé liée aux anti-cancéreux est un sujet d'inquiétude. En effet, les inhibiteurs des points de contrôle sont associés à des prix élevés, et donc des dépenses élevées. Pour un patient de 70 kg, le coût d'un traitement pour douze semaines en monothérapie avec un anti-PD1 est environ de 15 000€. Cela remet en question, la possibilité des systèmes de protection sociale en France de maintenir un accès à l'innovation et aux meilleurs traitements pour les patients.

L'évolution des dépenses liées à trois inhibiteurs de point de contrôle (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) a presque triplé en un an, passant de 120 millions d'euro en 2015, à plus de 340 millions en 2016. Cela s'explique par le fait que ces traitements sont le plus souvent administrés jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Par ailleurs, les tests liés à l'identification des biomarqueurs et l'éligibilité des patients à recevoir de l'immunothérapie engendrent des coûts. Enfin, les études en association laissent présager l'augmentation des coûts de traitement.

E. Biomarqueurs

La médecine personnalisée est en train d'émerger aujourd'hui où l'on parle de donner au patient, le bon médicament, à la bonne dose et au bon moment. Cela s'appuie sur la découverte des biomarqueurs qui permettent de mieux caractériser les pathologies et d'avoir le médicament le plus adapté. Cela permet aux laboratoires de mieux sélectionner les patients dans les études cliniques et d'avoir une diminution du taux d'échec, avec une accélération des approbations

⁵⁵Bégaud B, Polton D. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. : Rapport réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine :105.

réglementaires. L'enjeu est d'être dans une médecine de plus en plus prédictive, et dès le moment de la recherche, on essaye de mieux comprendre et d'anticiper comment le patient va répondre à son traitement. Le recrutement des patients se fait de plus en plus par l'intermédiaire d'analyses phénotypiques et génomiques afin de s'assurer que le patient répondra au traitement. A terme l'utilisation du digital et des analytics permettront de gagner 2 à 3 ans de développement en assurant un meilleur recrutement des patients.

F. Stratégie « Beyond the Pill »

Aujourd'hui, les laboratoires développent de plus en plus une stratégie dite « Beyond the pill ». Cette stratégie, souvent appelé « marketing de service » consiste à investir au-delà du médicament et d'investir dans le parcours du patient. Cela fait des laboratoires des véritables acteurs de santé et d'être plus éthique face à l'opinion publique qui a souvent décrié cette industrie⁵⁶. L'approche est principalement dite « patient centric » et repose sur l'optimisation du parcours de soin. Face aux enjeux précédemment cités, on comprend que cette approche est tout à fait justifiée afin d'améliorer la prise en charge du patient. Les laboratoires investissent donc dans des solutions pour améliorer le suivi des patients sous immunothérapies. Par exemple, on voit croître le nombre d'application de suivi de patient sous immunothérapie afin de pouvoir gérer aux mieux les effets indésirables. L'approche devient de plus en plus personnalisée et le patient devient un véritable acteur de sa santé. Il s'ensuit que tout cela permet la collecte de donnée et de pouvoir collecter des data sur sa molécule.

Les laboratoires développent donc des solutions thérapeutiques « intégrées » qui allient leur médicament à une offre de service. Les laboratoires espèrent au-delà de cette stratégie d'obtenir un remboursement de leur solution comme la solution Diabeo de Sanofi pour le suivi et l'accompagnement de patients atteints de diabète de type I.

III. Quel futur pour l'immunothérapie des cancers pulmonaires ?

A. Études cliniques :

Le but d'associer plusieurs immunothérapies et/ou d'associer une immunothérapie et des traitements traditionnels peut potentiellement améliorer l'efficacité du traitement en ciblant la tumeur au moyen de différentes voies et différents mécanismes d'action.

⁵⁶ Stratégies «beyond-the-pill» des laboratoires pharmaceutiques : marketing de service ou nouveau business model ? [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/cercle-175401-strategies-beyond-the-pill-des-laboratoires-pharmaceutiques-marketing-de-service-ou-nouveau-business-model-2127296.php>

En juillet 2017, il y'avait 733 essais cliniques enregistrés évaluant des anti-PD-1, dont 11 % en phase III. Cela représentait environ 128 000 patients et 15 molécules différentes. Concernant, les anti-PD-L1, on dénombrait 311 essais cliniques en cours pour 8 molécules différentes. Enfin, il y avait 30 essais cliniques de phase III en association avec un anti-CTLA-4.

1. Radiothérapie et immunothérapie

La radiothérapie est connue pour son effet cytotoxique local et antiprolifératif par le biais de l'altération de l'ADN.

Il a été démontré un lien entre l'efficacité de la radiothérapie et l'immunocompétence de l'hôte. En effet, chez des souris immunodéprimées, on observe une réponse partielle à la radiothérapie alors que la réponse est complète chez souris sauvages.

Aujourd'hui, l'irradiation semble jouer un rôle important au niveau du microenvironnement tumoral, notamment par l'augmentation de l'antigénicité des cellules.

L'effet immuno-stimulateur de la radiothérapie est encore mal décrit mais il semble que cela se traduise par une production locale de cytokine inflammatoires, d'un relargage d'antigène spécifiques des cellules tumorales, d'un changement phénotypique de différents types cellulaires, d'un effet vasculaire permettant d'augmenter la surveillance immunitaire et d'une éradication locale des cellules immunosuppressives promotrices de tumeurs.

La libération d'antigène tumoraux permettrait une réponse immunitaire innée et adaptative, en induisant le recrutement des cellules dendritiques. La libération des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , TNF- α , PGE2.

Puis, la radiothérapie permet d'attirer les cellules T cytotoxiques vers la zone irradiée leur permettant d'infiltrer et de détruire les cellules cancéreuses.

Enfin, l'irradiation des cellules tumorales augmente leur antigénicité, en régulant positivement les molécules du CMH de classe I sur la surface cellulaire, les rendant plus vulnérables à la destruction par les lymphocytes T.

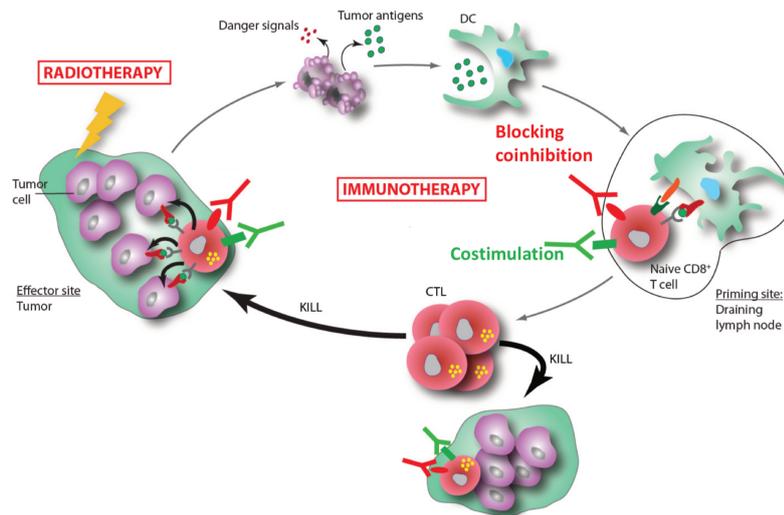


Figure 11 : Effets potentialisateur de la radiothérapie sur le système immunitaire⁵⁷

Verbrugge I. Radio-immunotherapy: Immunotherapeutics and radiotherapy

Il apparaît alors intéressant d’associer la radiothérapie à l’immunothérapie afin d’avoir une synergie du mode d’action. L’immunothérapie permettrait de potentialiser l’effet local de la radiothérapie, et la radiothérapie favoriserait l’action des immunothérapies.

Bien que rare, cette combinaison favoriserait l’effet abscopal. L’effet abscopal représente les effets produits en dehors la cible irradiée, comme la survenue d’une régression tumorale à distance du champ d’irradiation. Un effet abscopal a été observé chez un patient atteint d’un mélanome traité par Ipilimumab et radiothérapie.

2. Chimiothérapie et immunothérapie

La combinaison de la chimiothérapie et de l’immunothérapie est aussi étudiée. Actuellement, deux études montrent le bénéfice de cette association versus la chimiothérapie seule dans le cancer bronchique non à petites cellules.

La keynote 189 étudie le Pembrolizumab avec de la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule. Les taux de réponses dans le cancer du poumon métastatique sont de 70 % lorsque l’on utilise la combinaison versus 50 % avec la chimiothérapie seule⁵⁸. Par ailleurs, le taux de survie en association des deux molécules permet de doubler la survie des patients.

57 Verbrugge I. Radio-immunotherapy: Immunotherapeutics and radiotherapy. ESMO Preceptorship on Immuno Oncology Amsterdam September-October 2016:31.

58 Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801005>

A Overall Survival

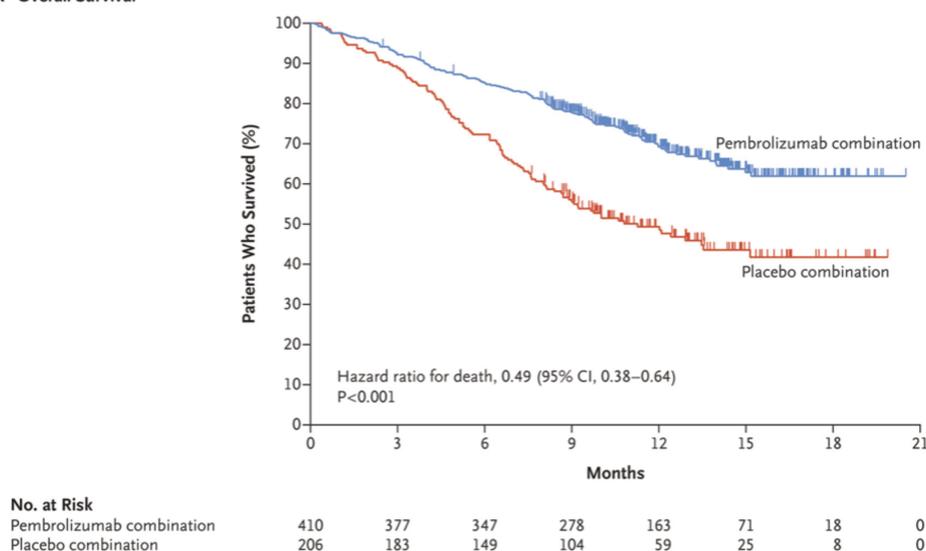


Figure 12 : Résultat de la Keynote 189⁵⁵

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM

La chimiothérapie permet de tuer les cellules tumorales, ce qui engendre une stimulation du système immunitaire. Cependant, la chimiothérapie n'est pas spécifique et détruit la moelle osseuse. Le patient sera donc sujet aux effets indésirables des deux types de traitement.

La chimiothérapie permettrait d'éviter les cas d'hyperprogression, c'est-à-dire, une prolifération rapide de la tumeur, après les premières injections d'immunothérapie.

3. Combinaison d'immunothérapie

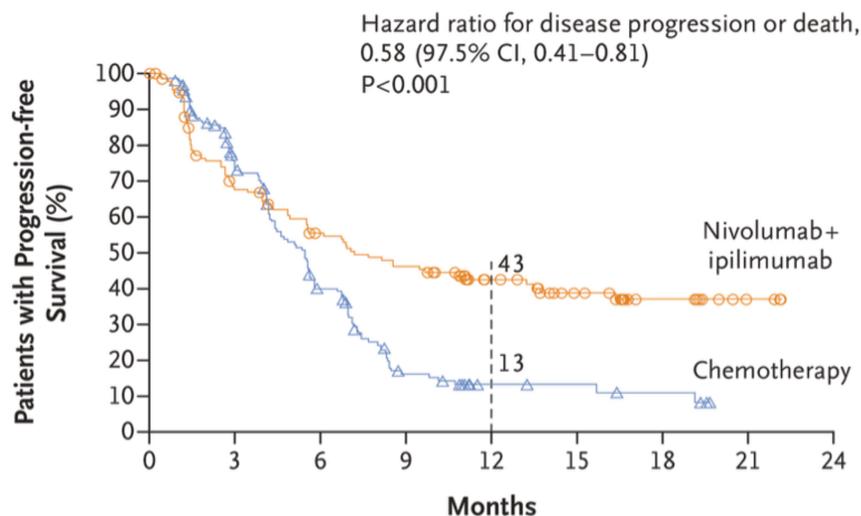
L'association des immunothérapies apparaît comme logique. CTLA-4 et PD-1 sont tous les deux des corécepteurs inhibiteurs qui sont exprimés sur le lymphocyte T. CTLA-4 limite l'activation des lymphocytes T et PD-1/PD-L1 limite la fonction des lymphocytes T effecteurs cytotoxiques.

L'inhibition combinée de PD-1 et de CTLA-4 peut agir de manière synergique pour déclencher une réponse antitumorale puissante. L'association d'anti-PD-1 et CTLA-4 a déjà été approuvée pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique.

Ce concept d'effets synergique peut également être extrapolé à l'inhibition combinée de PD-L1 et CTLA-4. Des études complémentaires sont en cours pour explorer l'association d'autres traitements anti-PD1 ou anti-PD-L1 et anti-CATL-4 dans d'autres types de tumeurs, telles que le CBNPC.

Par exemple la checkmate 227 étudie l'association de Nivolumab plus l'ipilimumab versus la chimiothérapie. La survie sans progression de l'association est de 42,6 % à un an versus 13,2% avec la chimiothérapie⁵⁹.

A Progression-free Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab + ipilimumab	139	85	66	55	36	24	11	3	0
Chemotherapy	160	103	51	17	7	6	4	0	0

Figure 13 : checkmate 227⁵⁶

Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden | NEJM

La checkmate 227 utilise comme biomarqueur le TMB. Le TMB, « *Tumor Mutation Burden* » est une mesure des mutations apportées par les cellules tumorales et serait prédictif d'une réponse à l'immunothérapie.

4. Perspectives:

Ainsi, les nouveaux standards de traitement du CBNPC de stade IV sans addiction oncogéniques dépendront très certainement des biomarqueurs comme le TMB et le statut PD-L1⁶⁰.

⁵⁹ Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden | NEJM [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801946>

⁶⁰ DES onco CBNPC Dansin Fac 14 juin 2018.pdf.

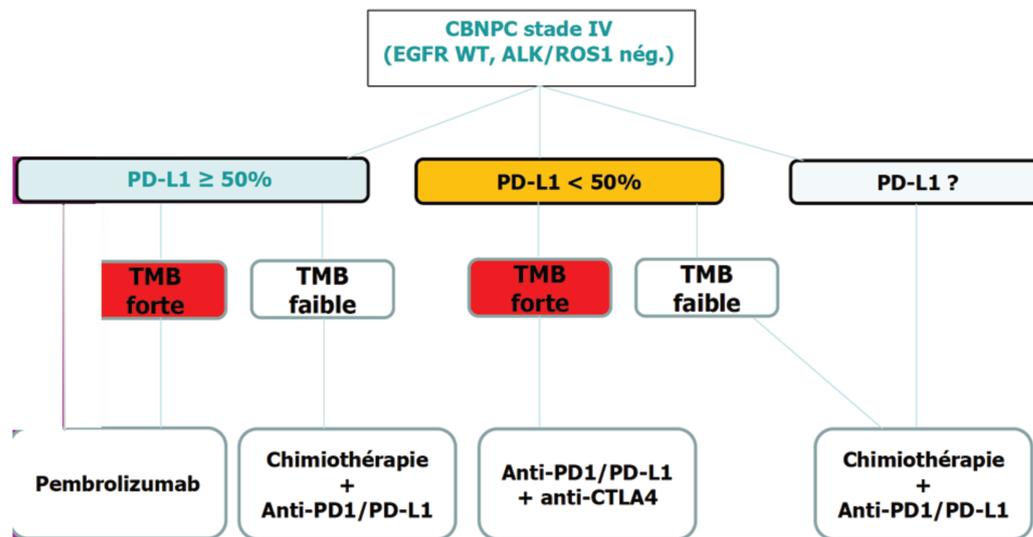


Figure 14: Perspectives du traitement du CBNPC stade IV sans addiction oncogénique⁵⁷

DES onco CBNPC Dansin

B. Biomarqueurs

1. Biomarqueurs et cancer du poumon

La puissance du système immunitaire est un atout considérable pour détruire les tumeurs. Cependant, si l'on perd le contrôle, cela peut conduire à des effets délétères.

Avec l'immunothérapie, l'efficacité est assez imprévisible, parfois néfaste et il peut y avoir une toxicité parfois sévère. Ce type de traitement est devenu la pierre angulaire du traitement de première ligne des cancers du poumon métastatiques, et également le traitement de référence après chimio-radiothérapie dans les formes localement avancées. On arrive à avoir 20 % de patients métastatiques en vie en plus à un an⁶¹, ce qui est considérable dans une maladie qui tue une personne toutes les 20 secondes en France.

Une des sources de progrès quant à l'immunothérapie est la sélection des patients, ainsi que la compréhension et la caractérisation de la relation pour un patient donné entre sa tumeur et son système immunitaire.

Il existe déjà des biomarqueurs prédictifs. Cependant, même pour les patients qui ont un biomarqueur prédictif positif, les résultats de l'immunothérapie peuvent être médiocres. Cela illustre l'incapacité d'un biomarqueur pris isolément de prédire l'efficacité de ces traitements.

⁶¹ Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol. 10 juin 2018;36(17):1675-84.

Plusieurs éléments peuvent expliquer l'inefficacité de certains traitements. En effet, l'hétérogénéité tumorale et la qualité hétérogènes des prélèvements sont des facteurs limitant pour pouvoir mesurer le taux de biomarqueur. Les prélèvements tumoraux, comme les biopsies ne sont donc parfois pas représentatif de la tumeur. Il s'ensuit que l'expression des biomarqueurs varie dans le temps et selon les traitements utilisés. Enfin, il existe une disparité avec les différents anticorps disponibles sur le marché et les tests diagnostics, où les seuils de significativité peuvent être différents.

Il va falloir passer de cette approximation à une médecine de précision, en intégrant beaucoup plus de paramètres. L'efficacité des traitements est la résultante de différents paramètres comme l'expression des cibles, de l'antigénicité tumorale, de la réponse immunitaire et des facteurs liés à l'hôte.

Concernant l'hôte, il faut prendre en compte le microbiote mais également les caractéristiques du groupage HLA. En parallèle, il faut caractériser l'immunogénicité de la tumeur en termes de néo antigène, caractériser la réponse immunitaire et les différentes composantes du micro environnement tumorale et également toutes les cibles que les lymphocytes et les cellules du microenvironnement peuvent exprimer.

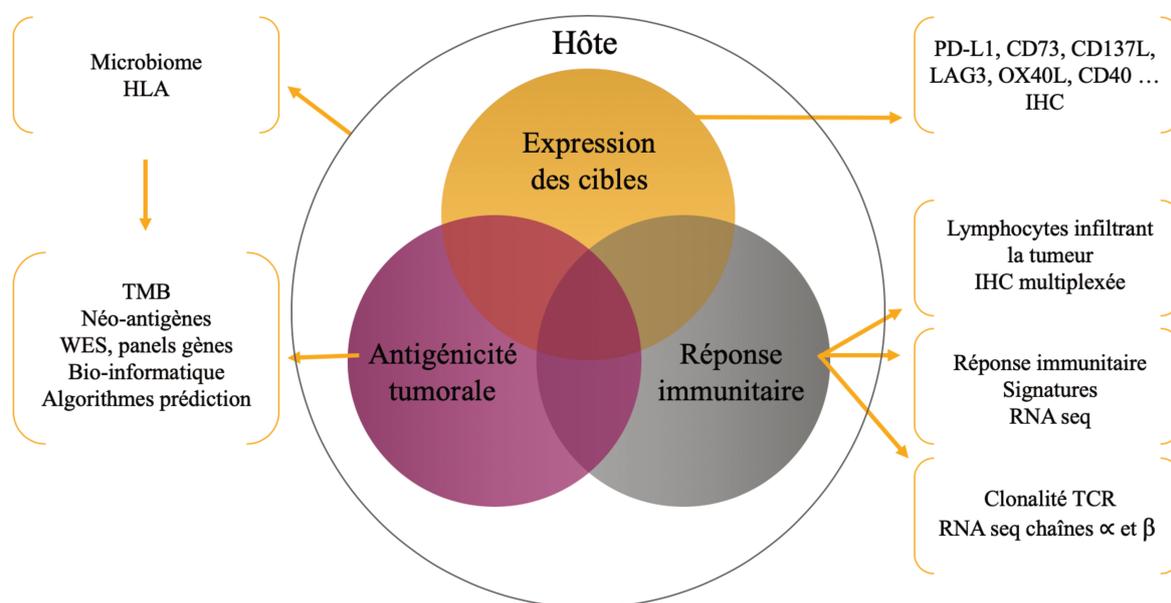


Figure 15 : Facteurs prédisant l'efficacité des traitements⁶²
Adapted from Fridman WH et al., Nat Rev Clin Oncol 2017

⁶² The immune contexture in cancer prognosis and treatment | Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. Adapted from Fridman WH et al., Nat Rev Clin Oncol 2017 [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.101>

2. Nouvelles cibles

Le deuxième axe de développement de l'immunothérapie est relatif à la découverte de nouvelles cibles. Les laboratoires essaient actuellement d'élargir le spectre de cible au-delà de l'axe PD1/PD-L1. Sur les lymphocytes, il y a une multitude de cibles activatrices qu'il faut stimuler et des cibles qui freinent l'action cytotoxiques qu'il va falloir bloquer.

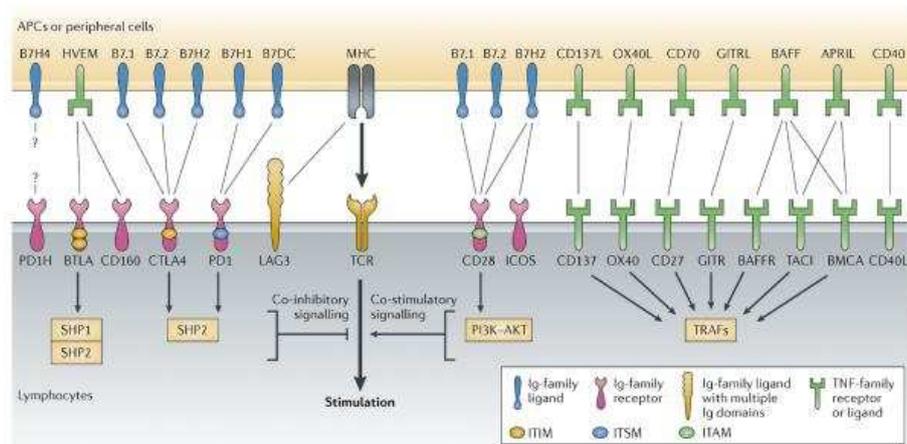


Figure 16 : Nouvelles perspectives pour l'immunothérapie et nouvelles cibles⁶³

Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation | Nature Reviews Drug Discovery

C. Car-T

Le troisième axe de développement est l'immunothérapie adoptive, c'est à dire le transfert de cellules T. Si l'immunothérapie échoue, c'est souvent qu'il y'a une inadéquation entre un volume tumorale considérable et un nombre de lymphocyte effecteurs insuffisant. Les car-T permettent de caractériser la réponse immunitaire pour chaque patient, d'avoir de nouvelles cibles et combinaisons possibles.

Cependant, l'arrivée des cellules CAR-T est contrebalancée par leur coût. Aux États-Unis, le prix de l'injection par un traitement CAR-T est de 475 000 \$. Ces traitements font l'objet de contrat de performance, c'est-à-dire, que le laboratoire fait payer le traitement, seulement si le patient répond⁶⁴.

⁶³Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation | Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd3877>

⁶⁴Novartis met la pression sur ses concurrents avec son traitement génétique contre le cancer [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/novartis-met-la-pression-sur-ses-concurrents-avec-son-traitement-genetique-contre-le-cancer-748607.html>

Conclusion

Face à l'augmentation de l'espérance de vie et l'augmentation du nombre de cancer, l'immunothérapie spécifique s'avère prometteuse. Arrivée en 2011 dans le mélanome, elle a complètement changé le paradigme de la prise en charge de ce cancer.

Aujourd'hui, les laboratoires développent leurs molécules sur plusieurs organes, comme avec le pembrolizumab qui est indiqué dans 7 cancers différents. A ce titre, les immunothérapies ont montré des résultats sans précédent dans le cancer du poumon, avec un gain de survie global dans les stades IV et une survie sans progression de plus d'un an dans les stades III.

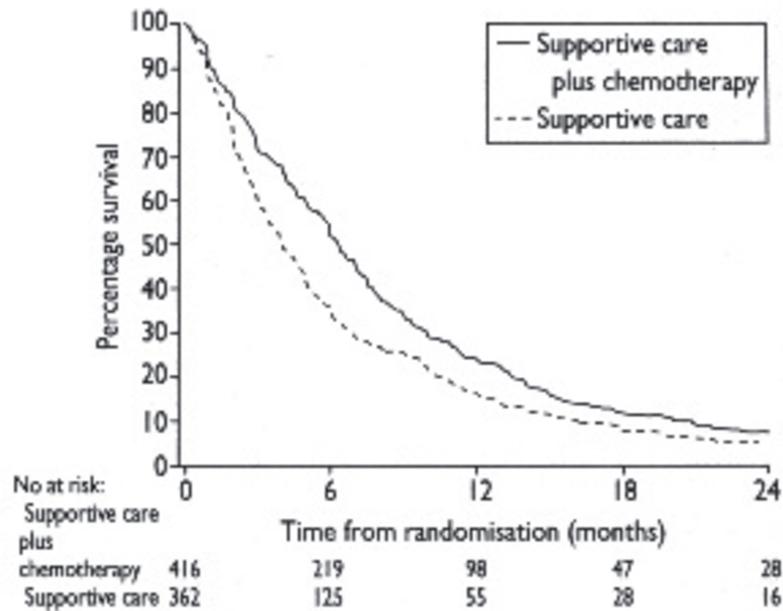
Toutefois, la gestion des effets indésirables immunomédiés nécessite d'être particulièrement vigilant compte tenu de leurs survenus souvent tardifs par rapport aux traitements. Pour cela, il faut sensibiliser l'ensemble des acteurs du parcours de soin à leur prise en charge. Par ailleurs, les nombreuses études cliniques en cours, dont particulièrement les associations renforcent ce point de vigilance, car il faut s'attendre à des effets synergiques et une majoration des effets indésirables.

Les associations actuellement étudiées avec l'immunothérapies laissent présager des bénéfices encore plus importants pour le patient. En effet, l'activation du système immunitaire par la chimiothérapie, l'augmentation de l'expression antigénique à la surface des cellules par la radiothérapie, ou l'effet synergique de deux immunothérapies en combinaison ouvrent à de nouvelles perspectives. Cependant, il faut fluidifier le parcours de soin du patient et l'enjeu organisationnel est ici très important pour que le patient ait une séquence thérapeutique bien défini dans le temps.

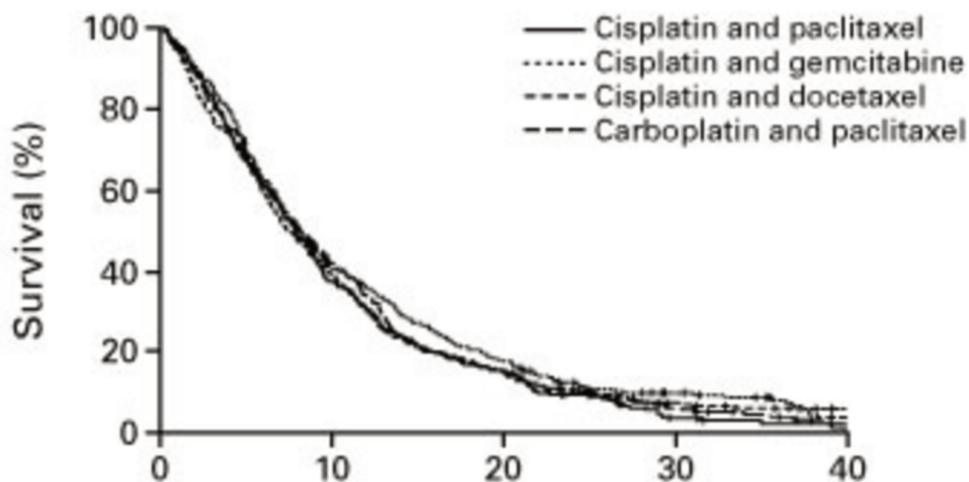
Les futurs challenges de l'immunothérapie seront multiples. D'ordre scientifique et biotechnologique, il faudra comprendre les mécanismes de résistance des tumeurs, qui intègre un grand nombre de paramètres. Le développement de l'intelligence artificielle et des différents algorithmes permettra d'avoir de nouvelles approches innovantes. D'un autre côté, les nombreuses études cliniques en cours nécessitent de développer de manière judicieuse et d'être plus rationnel qu'une course à l'AMM. Enfin, l'immunothérapie représente un véritable challenge économique et sociétale, dans le sens où les coûts de ces médicaments est exponentielle.

Annexes:

Annexe 1: BMJ 1995: Survival in trials of supportive care versus supportive care plus chemotherapy (only trials. Using regimen on cisplatin) : OS = 6 mois⁶⁵



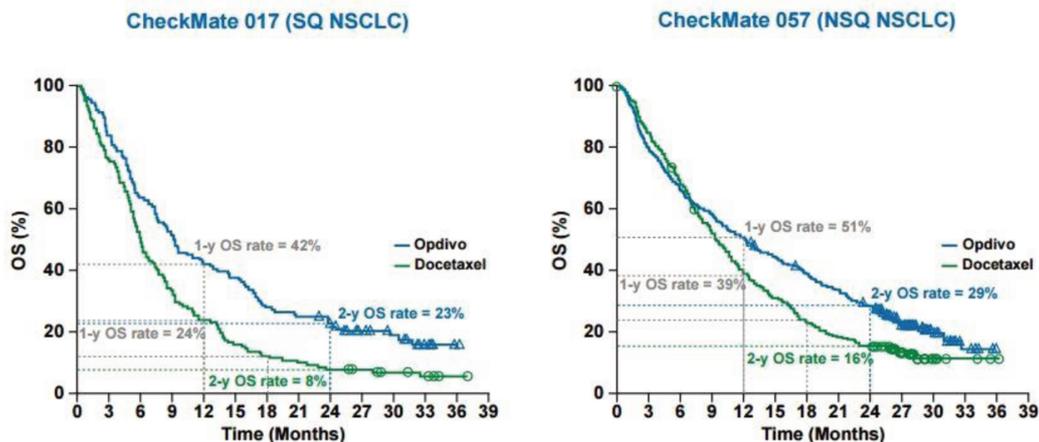
Annexe 2 : Schiller NEJM 2002, OS = 8 mois⁶⁶



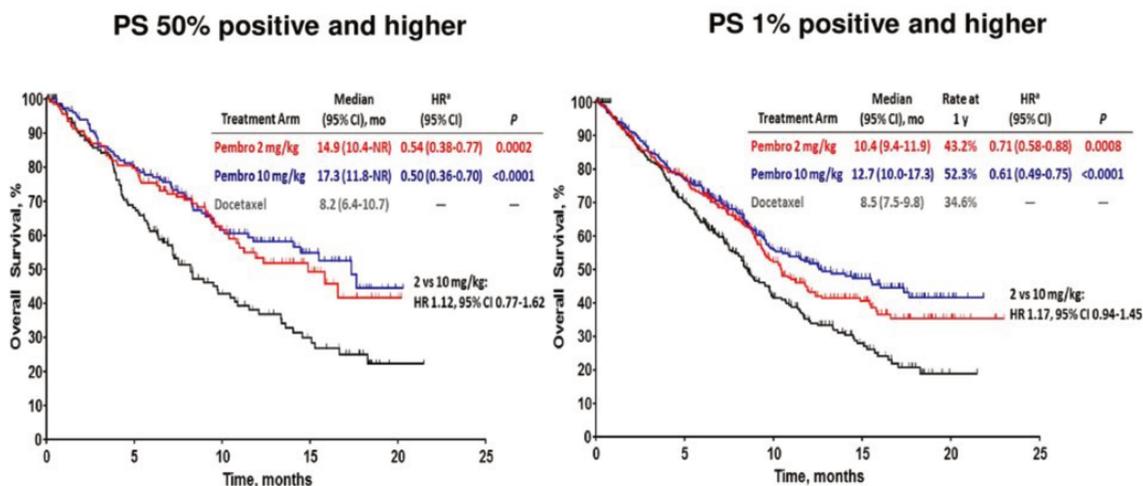
⁶⁵ Group BMJP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ. 7 oct 1995;311(7010):899-909.

⁶⁶ Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011954>

Annexe 3 : Borghaei, Brahmer NEJM 2015 : Nivolumab versus Docetaxel in NSCLC
Checkmate 017 et 057⁶⁷



Annexe 4 : Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): 010⁶⁸

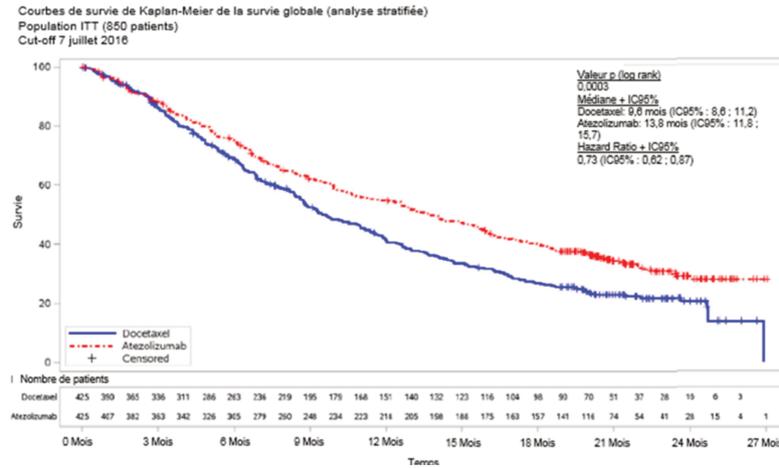


PS = proportion score; % positivity of PD-L1 membrane staining on tumor

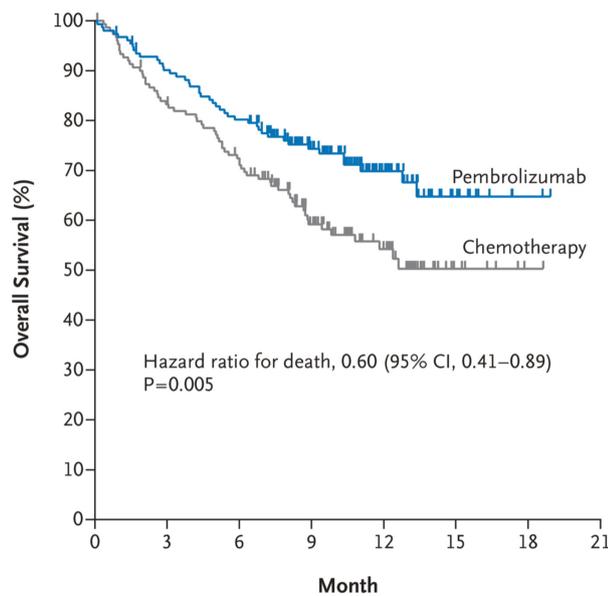
⁶⁷ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 9 juillet 2015;373(2):123-35.

⁶⁸ Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.

Annexe 5 : Etude OAK : OS de l’Atezolizumab⁶⁹



Annexe 6 : Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine Keynote 024⁷⁰

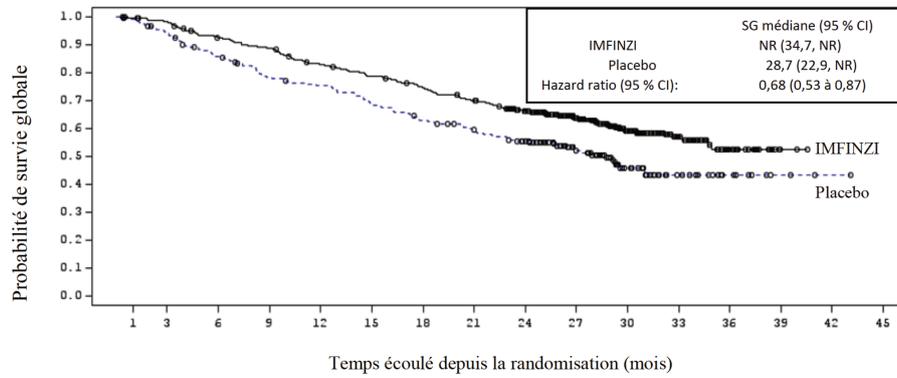


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

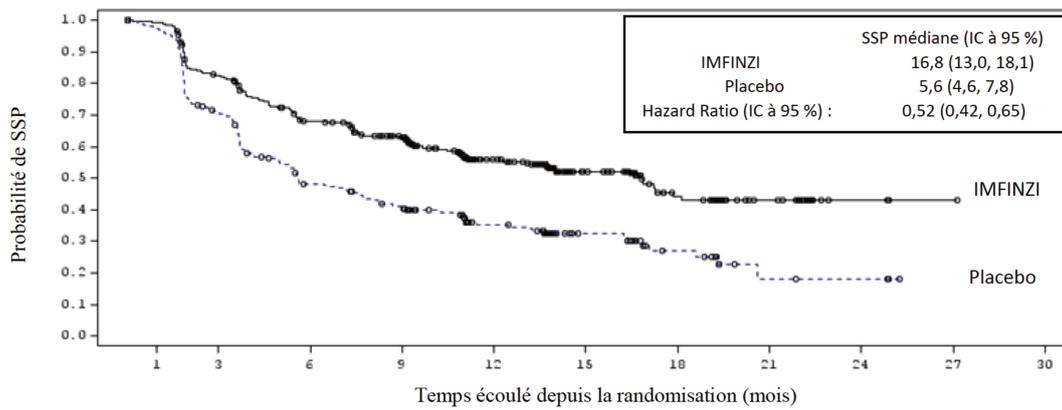
69Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 21 janv 2017;389(10066):255-65.

70 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 10 nov 2016;375(19):1823-33.

Annexe 7 : NEJM Antonia 2018 : OS Durvalumab dans la population PDL1≥1%⁷¹



Annexe 8 : NEJM Antonia 2017 : SSP médiane de Durvalumab dans la population PDL1≥1%⁷²



71 Antonia SJ, et al. N Engl J Med 2018;

72 Antonia SJ, et al. N Engl J Med 2017;377:1919–29.

Abréviations

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ADN : Acide Desoxyribonucléique

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service medical rendu

CAR : Chimeric Antigen Receptor

CBNPC : Cancer Bronchique Non à petites cellules

CIN : instabilités chromosomiques

CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité

CT : Chimiothérapie

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

DC : Cellule Dendritique

EGFR : Epidermal Growth Factor

EI : Effets indésirables

EIim : Effets indésirables immuno-médiés

GITR : Glucocorticoidinduced TNFRrelated protein

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hospitalisation de jour

HLA : human leukocyte antigen

IFN- γ : Interféron Gamma

Ig : Immunoglobuline

IL: Interleukine

imAE : Immune Adverse Event

KIR : Killer cell Ig-like receptor

LAG : Lymphocyte Activation Gene

LB : Lymphocyte B

LRP : low density lipoprotein receptor-related protein

LT : Lymphocyte T

MDR : Multi Drug Resistance

MIN : Instabilité des microsatellites

MRP : multidrug resistance protein

NIN : Instabilité de réparation nucléotide-excision

NK : Natural Killer

NKGD : natural killer group 2 members D

NKT : Natural Killer T

NSCLC : Non small cell lung cancer
OS : Overall Survival
PD-1 : Programmed Death 1
PD-L1 : Programmed Death Ligand 1
PFS : Progression Free Survival
PGE : Prostaglandine
PRR : Pattern Recognition Receptor
RT : Radiothérapie
SG : Survie Globale
SMR : Service Médical Rendu
SSP : Survie sans progression
STAT : Signal transducer and activator of transcription
TCR : T cell receptor
TGF. : Tumor Growth Factor
TIM : T cell Immunoglobulin domain
TKI : Inhibiteur de tyrosine kinase
TMB : Tumor Mutation Burden
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRAIL tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand

Table des figures :

Tableau 1 : Nombre de décès par an lié au cancer dans le monde

Tableau 2 : Classe thérapeutique des différents inhibiteurs points de contrôle

Figure 1 : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe

Figure 2 : Cellules de l'immunité innée et cellules de l'immunité adaptative

Figure 3 : Mécanisme d'action des cellules NK

Figure 4 : Principe du « Cancer Immunoediting »

Figure 5 : Les différents types de chimiothérapie

Figure 6 : Principe de l'approche par CAR-T cell

Figure 7 : Types de récepteurs sur le lymphocyte T

Figure 8 : Inhibition par CTLA-4

Figure 9 : Inhibition de la voie PD-1/PD-L1

Figure 10 : Cinétique d'apparition des effets indésirables liés à l'immunité sous Ipilimumab

Figure 11 : Effets potentialisateur de la radiothérapie sur le système immunitaire

Figure 12 : Résultat de la Keynote 189

Figure 13 : Checkmate 227

Figure 14 : Perspectives du traitement du CBNPC stade IV sans addiction oncogénique

Figure 15 : Facteurs prédisant l'efficacité des traitements

Figure 16 : Nouvelles perspectives pour l'immunothérapie et nouvelles cibles

Bibliographie

1. Définition cancer [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
2. Cancer [Internet]. [cité 30 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
4. Les statistiques du cancer en France [Internet]. COS. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.cos-eu.com/sinformer-sur-le-cancer/les-statistiques-du-cancer-en-france/>
5. Glenn Dranoff. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nature reviews.Cancer*, 4(1) :11–22, January 2004
6. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes – Cours Pharmacie [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html>
7. Morvan MG, Lanier LL. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*. janv 2016;16(1):7-19.
8. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annual Review of Immunology*. avr 2004;22(1):329-60.
9. Immunoediting du cancer : rôle du système immunitaire dans la suppression et la promotion du cancer. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. *Science*. 2011
10. Un traitement local - Chirurgie [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Un-traitement-local>
11. Besançon C. RADIOThERAPIE ET CURIEThERAPIE. :98.
12. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements locaux et locorégionaux – La radiothérapie - Comment agit la radiothérapie ? [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-locoregionaux/radiotherapie/comment-agit-la-radiotherapie.html/>
13. Grands principes du traitement des cancers : le traitement médical. Staub A. Institut Claudius Regaud
14. Comprendre la chimiothérapie - Ref : GUICHIM11 [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-la-chimiotherapie>
15. Perrin Sophie. 4.Les-traitements-médicamenteux-chimiothérapie-thérapie-ciblée-et-hormonothérapie.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur:

<http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2013/01/4.Les-traitements-m%C3%A9dicamenteux-chimioth%C3%A9rapie-th%C3%A9rapie-cibl%C3%A9e-et-hormonoth%C3%A9rapie.pdf>

16. L'immunothérapie [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: /article/26113_immunotherapie
17. Wu R, Forget MA, Chacon J, et al. Adoptive T-cell therapy using autologous tumour-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer J*. 2012;18(2):160-175.
18. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bulletin du Cancer*. janv 2019;106(1):37-47.
19. National Cancer Institute (NCI). Cancer Vaccines. National Institutes of Health (NIH). 1-1-2015.
20. American Cancer Society (ACS). *Chemotherapy: What It Is, How It Helps*. Atlanta, GA. 2013:1-11.
21. American Cancer Society (ACS). *Radiation Therapy: What It Is, How It Helps*. Atlanta, GA. 2015:1-11.
22. Murphy K. Manipulation of the immune responses. In: *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York, NY: Garland Science; 2012:669-716.
23. American Cancer Society (ACS). *Cancer Immunotherapy*. Atlanta, GA. 2015:1-19.
24. American Cancer Society (ACS). *Chemotherapy Drugs: How They Work*. Atlanta, GA. 2015:1-17.
25. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):1-10.
26. Harris SJ, Brown J, Lopez J, et al. Immuno-oncology combinations: raising the tail of the survival curve. *Cancer Biol Med*. 2016;13(2):171-193.
27. Ribas A, Hersey P, Middleton MR, et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):1-10.
28. Kelderman S, Schumacher TN, Haanen JB. Acquired and intrinsic resistance in cancer immunotherapy. *Mol Oncol*. 2014;8(6):1132-1139.
29. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-1982.
30. Chan CW, Tsui SK, Law BM, et al. The Utilisation of the Immune System in Lung Cancer Treatment: Beyond Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):286.
31. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. déc 2011;480(7378):480-9.
32. ESMO Handbook of Immuno-Oncology 2018. :389.

33. PD-1 signalling in CD4+ T cells restrains their clonal expansion to an immunogenic stimulus, but is not critically required for peptide-induced tolerance [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855797/>
34. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856023/>
35. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity*. 2007;27(1):111-122. [cité 26 janv 2019].
36. Hoos A. Evolution of end points for cancer immunotherapy trials. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 8:viii47-viii52
37. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-575.
38. [guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf) [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf
39. Scherpereel A. L'immunothérapie de première ligne pour les CBNPC de stades avancés (sans addiction oncogénique). *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. oct 2018;10(3):380-4.
40. Oncogènes, addiction oncogénique et impact pratique [Internet]. [cité 02 janv 2019]. Disponible sur: <https://splf.fr/oncogenes-addiction-oncogenique-et-impact-pratique/>
41. Couraud DS. GROUPE DE TRAVAIL CBNPC. :57.
42. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
43. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606774>
44. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials | *The BMJ* [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/311/7010/899.long>
45. ASTRO 2017: RTOG 0617: Long-Term Survival Rates Improve Previous Estimates for Locally Advanced Lung Cancer - *The ASCO Post* [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.ascopost.com/News/58088>
46. [imfizi-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_fr.pdf

47. Opdivo | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
48. Keytruda | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
49. Tecentriq | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
50. Bavencio | European Medicines Agency [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>
51. Haute Autorité de Santé - YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal [Internet].
[cité 13 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1779495/fr/yervoy-ipilimumab-anticorps-monoclonal
52. Larevuedupraticien Vol69_Janvier 2019
53. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab: Journal of Clinical Oncology: Vol 30, No 21 [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur:
http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.41.6750?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
54. livre-blanc.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.crio-immunotherapie.com/livre-blanc.pdf>
55. Bégau B, Polton D. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. : Rapport réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine :105.
56. Stratégies «beyond-the-pill» des laboratoires pharmaceutiques : marketing de service ou nouveau business model ? [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur:
<https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/cercle-175401-strategies-beyond-the-pill-des-laboratoires-pharmaceutiques-marketing-de-service-ou-nouveau-business-model-2127296.php>
57. Verbrugge I. Radio-immunotherapy: Immunotherapeutics and radiotherapy. ESMO Preceptorship on Immuno Oncology Amsterdam September-October 2016:31.
58. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801005>
59. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden | NEJM [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801946>
60. DES onco CBNPC Dansin Fac 14 juin 2018.pdf.

61. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 10 juin 2018;36(17):1675-84.
62. The immune contexture in cancer prognosis and treatment | *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. Adapted from Fridman WH et al., *Nat Rev Clin Oncol* 2017 [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.101>
63. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation | *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd3877>
64. Novartis met la pression sur ses concurrents avec son traitement génétique contre le cancer [Internet]. [cité 26 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/novartis-met-la-pression-sur-ses-concurrents-avec-son-traitement-genetique-contre-le-cancer-748607.html>
65. Group BMJP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 7 oct 1995;311(7010):899-909.
66. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011954>
67. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
68. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
69. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 21 janv 2017;389(10066):255-65.
70. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
71. Antonia SJ, et al. *N Engl J Med* 2018;
72. Antonia SJ, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1919–29.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Masquelier

Prénom : Pierre

Titre de la thèse : L'Immunothérapie : Nouvel espoir pour les patients et nouveaux enjeux pour l'Industrie Pharmaceutique

Mots-clés :

Immunothérapie – Chimiothérapie – Mécanisme d'action – Radiothérapie – PD-1/PD-L1 – CTLA-4 – Effets indésirables – PFS/OS – Système immunitaires / Essais cliniques – Stratégie – Laboratoires – Parcours patient – Oncologie – Standard of care

Résumé :

L'immunothérapie est un véritable changement de paradigme dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Le ciblage des inhibiteurs des points de contrôle est particulièrement prometteur mais nécessite d'être approfondie étant donné que l'efficacité de certaines immunothérapies peut être aléatoire et la gestion des effets indésirables immunomédiés complexe. Les associations actuellement étudiées offrent de nouvelles perspectives pour le patient et laisse présager de résultats très bénéfiques. Cependant, les enjeux organisationnels et financiers que soulèvent ces nouveaux traitements sont majeurs et nécessitent d'être anticipés.

Membres du jury :

Président : Carnoy Christophe, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Deprez-Poulain Rebecca Professeur des universités, laboratoire de Chimie Générale, faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Cambier Philippe, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Wambrechies