

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

Soutenue publiquement le 17 octobre 2025

Par M. DUPONT Arthur

**Stratégies « Beyond the Pill » en Immuno-oncologie : Etat des lieux,
Défis et Opportunités pour l'Industrie Pharmaceutique**

Membres du jury :

Président : Carnoy Christophe, Professeur des Universités, Département de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Rogel Anne, Maître de Conférences des Universités, Département de Pharmacie, Université de Lille

Membres extérieurs : Kaplon Hélène, Docteure en Pharmacie et Docteure en Sciences spécialité en Immuno-oncologie, Paris
Vallet Inès, Docteure en Pharmacie, Paris

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 1/11

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaines	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENTHOTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Hélène HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHemain	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

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

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87

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

Professeurs certifiés

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

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

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

Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	
-----	---------	-------	-------------------	--

Hospitalo-Universitaire (PHU)

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

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

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

Enseignant contractuel

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

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
----	---------	-----------	------------------

LRU / MAST

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

UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

Madame le Docteur Anne Rogel, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Un grand merci pour votre engagement et votre soutien durant toute la durée de l'écriture de celle-ci. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Christophe Carnoy, Madame le Docteur Hélène Kaplon et Madame le Docteur Ines Vallet, je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre professionnalisme à l'égard de notre métier.

À mes parents, je vous remercie profondément de m'avoir soutenu tout au long de mes études, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir permis d'atteindre cette étape de ma vie. Vous m'avez transmis des valeurs essentielles, que je m'efforcerai d'appliquer dans ma carrière. Je vous suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci.

À Alexia, ma sœur, je te remercie d'avoir été présente pour moi durant toute la durée de mon parcours. Tes encouragements ont été une source de soutien inestimable.

À Hortense, ma compagne, je tiens à te remercier pour ton soutien inconditionnel tout au long de cette aventure. Je n'aurai pas réussi sans toi, merci d'être une part essentielle de ma vie.

À toute ma famille, merci de m'accompagner dans les moments importants. Une pensée particulière pour mon Parrain Alexandre, qui m'a beaucoup inspiré tout au long de mon parcours.

À tous mes amis, merci pour le chemin parcouru ensemble durant ces années et pour tous les bons moments partagés. Les multiples soirées et votre présence ont rendu ces études inoubliables.

Table des matières

Table des illustrations	16
Liste des abréviations	18
Introduction	21
Partie 1 : L'immunothérapie du cancer	23
1.1. La réponse immunitaire dans le cancer	23
1.1.1. Le système immunitaire	23
1.1.2. La réponse immunitaire dans le développement tumoral	27
1.1.3. Mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses	30
1.2. Les stratégies d'immunothérapie antitumorale	33
1.2.1. L'interleukine 2	33
1.2.2. Ciblage direct des cellules tumorales	34
1.2.3. Modulation de la réponse immunitaire de l'hôte par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire :	38
1.2.4. Transfert adoptif de lymphocytes T modifiés génétiquement : les CAR-T	41
1.2.5. La vaccination thérapeutique	44
1.3. Bénéfices liés à l'immunothérapie	46
1.4. Effets indésirables et limites des immunothérapies actuelles	47
Partie 2 : Le parcours du patient traité par immunothérapie antitumorale	52
2.1. Le parcours patient	52
2.2. Les acteurs du parcours patient	54
2.2.1. Le patient acteur de sa santé : L'éducation thérapeutique du patient.....	54
2.2.2. Les professionnels de santé	55
2.2.3. Autres spécialistes impliqués dans les soins de support	56
2.2.4. Les associations de patients.....	57
2.2.5. Les patients-experts	60
2.3. Rôle crucial de la communication soignant/patient dans la mise en œuvre du parcours patient.....	61
2.4. Un rôle à jouer pour l'industriel dans le parcours patient	62
Partie 3 : Place de l'industriel dans l'accompagnement des patients sous immunothérapie antitumorale : développement des stratégies « Beyond the Pill »..	64
3.1. Evolution des stratégies de communication des industriels auprès du professionnel de santé et du grand public	64
3.1.1. La communication promotionnelle	65
3.1.2. La communication environnement	69
3.2. Les offres de services	73

3.2.1.	Exemple de services non digitaux	73
3.2.2.	La place des sites internet	74
3.2.3.	La place des jeux sérieux	76
3.2.4.	Analyse de la performance de ces outils digitaux	78
3.2.5.	Le développement de nouveaux métiers	79
3.3.	Partenariat avec les associations de patients et les patients experts	79
3.4.	Vers un nouveau paradigme technologique de l'industrie.....	81
3.4.1.	Les différents types de solutions intégrées.....	81
3.4.2.	La place de la réalité virtuelle	87
3.4.3.	Le rôle de l'IA dans l'optimisation des traitements individualisés	88
	Partie 4 : Défis et opportunités des stratégies « Beyond the Pill »	92
4.1.	Vers un nouveau paradigme économique de l'industrie	92
4.1.1.	Fixation du prix du médicament, principe du value-based pricing.....	92
4.1.2.	Le prix et la prise en charge du coût du médicament	95
4.1.3.	Rentabilité des stratégies « Beyond the Pill ».....	97
4.1.4.	Positionnement de l'industrie pharmaceutique dans le développement technologique de la santé	98
4.2.	Limites et défis éthiques et réglementaires	104
4.2.1.	Liens avec les professionnels de santé	104
4.2.2.	Liens avec les associations de patients	105
4.2.3.	Contraintes liées à la transition technologique de la santé	107
	Conclusion.....	110
	Annexes.....	112
	Bibliographie.....	114

Table des illustrations

Figure 1 : Cellules de la réponse immunitaire innée et adaptative	25
Figure 2 : Activation des Lymphocytes T	26
Figure 3 : Le cycle immunitaire antitumoral	28
Figure 4 : Théorie des 3E décrivant les entre le système immunitaire et les cellules tumorales.....	30
Figure 5 : Micro-environnement tumoral, interactions et évasion tumorale	32
Figure 6 : Exemple du mécanisme d'action du daratumumab dans le myélome multiple	35
Figure 7 : Mécanisme d'action du blinatumomab	36
Figure 8 : Mécanisme d'action des anticorps conjugués	38
Figure 9 : Différences de mécanisme d'action entre CTLA-4 et PD-1	39
Figure 10 : Vue schématique de la voie de signalisation LAG-3.....	40
Figure 11 : Structure de d'un récepteur chimérique d'antigène	41
Figure 12 : Schéma du cycle de production des cellules CAR-T	42
Figure 13 : Production et mécanisme d'action du Sipuleucel-T	45
Figure 14 : Exemple de guide patient – Page 2 et 14 du guide Cancer du poumon : et si on parlait de l'immunothérapie ?	70
Figure 15 : Exemple d'affiche patient en immuno-oncologie	71
Figure 16 : Exemple d'échelle d'évaluation de la douleur.....	72
Figure 17 : Exemple de carte d'alerte patient pour les patients ayant reçus Yescarta®	72
Figure 18 : Exemple de fiche internet pour le grand-public sur l'immunothérapie anticancéreuse, Manuel MSD.....	75
Figure 19 : Capture d'écran du jeu Re-Mission	76
Figure 20 : : Représentation des personnages du jeu Immuno Toon	77
Figure 21 : Exemple de déclarations de Roche avec les associations de patients en 2024	81
Figure 22 : Survie globale chez les patients atteints d'un cancer métastatique assignés à un suivi électronique des symptômes rapportés par les patients pendant une chimiothérapie de routine par rapport aux soins habituels	85
Figure 23 : Patiente utilisant la VR pendant l'injection de son immunothérapie contre son cancer du sein	87

Figure 24 : Intégration de l'IA dans le flux de travail de l'immunothérapie antitumorale	89
Figure 25 : Survie globale des patients par rapport au score radiomique.....	91

Liste des abréviations

- ADC** : Anticorps conjugués
- ADCC** : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
- ADCP** : Phagocytose cellulaire médiée par les anticorps
- AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- ANKET** : Antibody-based NK cell Engager Therapeutics
- AP-HP** : Hôpitaux de Paris
- ARNm** : ARN messager
- ASCO** : American Society of Clinical Oncology
- ASMR** : Amélioration du service médical rendu
- BCMA** : B-cell maturation antigen
- BiTE** : Bispecific T-cell Engager
- CAR-MA** : Macrophages modifiés pour exprimer des récepteurs antigéniques chimériques
- CAR-T** : Cellules T à récepteur antigénique chimérique
- CBNPC** : Cancer bronchique non à petites cellules
- CDC** : Cytotoxicité dépendante du complément
- CEPS** : Comité Économique des Produits de Santé
- CHC** : Carcinome hépatocellulaire
- CPRCm** : Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration
- CRS** : Syndrome de relargage des cytokines
- CT** : Commission de transparence
- DALY** : Année de Vie Corrigée de l’Incapacité
- DLBCL** : Lymphomes diffus à grandes cellules B
- DMFS** : Survie sans métastases à distance
- E-ADVs** : Aide de visite électronique
- EMA** : Agence Européenne du Médicament
- EVA** : Échelle visuelle analogique
- ESAS** : Edmonton Symptom Assessment System
- ESMO** : European Society for Medical Oncology
- ETP** : Éducation thérapeutique du patient
- FDA** : Food and Drug Administration
- GvHD** : Maladie du greffon contre l'hôte
- HAS** : Haute Autorité de Santé

HYR : Ratio Année de Santé

IA : Intelligence artificielle

ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio

ICI : Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

IL-10 : Interleukine 10

IL-2 : Interleukine 2

KOLs : Leaders d'opinion clés

LAL-B : Leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B

LLC : Leucémies lymphoïdes chroniques

LNH : Lymphomes non hodgkiniens

MAC : Complexe d'attaque membranaire

MDSC : Cellules suppressives dérivées de cellules myéloïdes

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NK : Natural Killer

NPL : Nanoparticules lipidiques

PAP : Phosphatase acide prostatique

PDS : Professionnels de santé

PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1

PRO : Patient reported outcome

QALY : Années de vie ajustées par la qualité

RCC : Carcinome rénal

RGPD : Règlement général sur la protection des données

RFS : Survie sans récidive

RP : Réunions professionnelles

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

SCORPIO : Standard Clinical and Laboratory Features for Prognostication of Immunotherapy Outcomes

SCC : Carcinome épidermoïde

scFv : Single-chain variable fragment

SEO : Search Engine Optimization

SITC : Society for Immunotherapy of Cancer

SMR : Service médical rendu

TAM : Macrophages associés aux tumeurs

TIL : Infiltration lymphocytaire

TGF- β : Transforming Growth Factor-beta

TIGIT : T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains

TNBC : Cancer du sein triple négatif

Treg : Lymphocytes T régulateurs

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Contrairement aux approches traditionnelles comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, qui ciblent directement les cellules cancéreuses souvent au prix d'effets indésirables importants, l'immunothérapie antitumorale vise à renforcer et stimuler la réponse immunitaire du corps pour qu'il puisse détecter et combattre efficacement les cellules cancéreuses. Dans le domaine de l'immuno-oncologie, cela se traduit notamment par des approches innovantes comme les thérapies CAR T-cell, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, et les vaccins contre le cancer (1).

Cependant, l'efficacité de ces traitements varie fortement selon les types de cancer et les profils biologiques des patients. Cette variabilité souligne l'importance croissante de la médecine personnalisée, qui adapte les stratégies thérapeutiques aux caractéristiques génétiques et immunologiques de chaque individu (2). Elle implique également un accompagnement global du patient, essentiel pour maximiser les bénéfices cliniques et améliorer la qualité de vie (3).

C'est dans ce contexte qu'émergent des stratégies, développées par les laboratoires pharmaceutiques, dites « Beyond the Pill » qui dépassent la simple administration du médicament pour inclure des services complémentaires visant à optimiser l'efficacité du traitement et la qualité de vie du patient. Historiquement, les stratégies « Beyond the Pill » ont émergé comme une réponse aux défis économiques et politiques auxquels l'industrie pharmaceutique était confrontée. Si auparavant l'industrie se concentrat principalement sur la recherche, la fabrication et la vente de produits de santé ; l'augmentation des coûts, la concurrence accrue et la montée des génériques et biosimilaires ont poussé les laboratoires à démontrer la valeur de leurs médicaments de manière plus large, notamment en fournissant des solutions d'accompagnement complémentaires aux patients (3).

Ainsi, la notion de stratégie « Beyond the Pill » englobe dorénavant toutes les initiatives qu'un industriel pharmaceutique peut entreprendre, en dehors de la vente de médicaments, pour soigner au mieux les patients. En mettant en œuvre ces stratégies, les entreprises pharmaceutiques vont non seulement améliorer la prise en charge des patients et leur santé, mais également renforcer leur position sur le marché et stimuler leur croissance économique.

Aujourd'hui, l'approche « Beyond the Pill » est donc de plus en plus intégrée et centrée sur le patient. Elle inclut de plus en plus des technologies avancées telles que les applications mobiles, les objets connectés, les solutions de santé numérique et l'intelligence artificielle (IA), qui permettent un suivi en temps réel ainsi qu'une personnalisation des soins (4).

Le développement des immunothérapies soulève ainsi des défis complexes : accès aux traitements, coût élevé, personnalisation, et accompagnement du patient. Cette approche complète est essentielle pour maximiser l'efficacité des traitements et offrir une meilleure qualité de vie aux patients. Face à ces enjeux, les solutions « Beyond the Pill » représentent une opportunité stratégique pour les industriels, en conciliant innovation thérapeutique, amélioration de la prise en charge, et création de valeur.

Cette thèse a donc pour vocation d'explorer les stratégies « Beyond the Pill » dans le domaine de l'immuno-oncologie, en mettant en lumière les solutions et stratégies actuelles, ainsi que les défis et opportunités auxquels l'industrie pharmaceutique est confrontée.

Partie 1 : L'immunothérapie du cancer

1.1. La réponse immunitaire dans le cancer

1.1.1. Le système immunitaire

Le corps humain possède un système immunitaire nécessaire pour sa protection contre les pathogènes présents dans l'environnement et joue également un rôle dans la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses. Il est composé de nombreux acteurs moléculaires et cellulaires dans les deux principales lignes de défense de la réponse immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative (5).

1.1.1.1. La réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Elle est immédiate et non spécifique d'antigène. Elle est activée dès que des agents pathogènes pénètrent dans l'organisme et est responsable de contenir et de limiter les infections jusqu'à ce que la réponse immunitaire adaptative spécifique d'antigène soit activée (5).

La peau et les muqueuses jouent un rôle important dans le système immunitaire en agissant comme des barrières physiques et chimiques contre les agents pathogènes. La peau est la première ligne de défense contre les infections, empêchant les micro-organismes de pénétrer dans le corps. Les muqueuses protègent les voies respiratoires, digestives et génitales, empêchant les agents pathogènes de pénétrer plus profondément dans le corps. Elles produisent du mucus qui piège les micro-organismes et les particules étrangères, facilitant leur élimination. Les muqueuses et la peau contiennent également des cellules immunitaires comme les macrophages et les lymphocytes, qui détectent et détruisent les agents pathogènes (6).

La réponse innée comprend différentes cellules, parmi lesquelles on retrouve (Figure 1) :

- les neutrophiles sont des leucocytes circulants rapidement recrutés sur le site d'infection. Ils phagocytent et détruisent les agents pathogènes par des mécanismes enzymatiques et la production de radicaux libres (5) ;

- les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont principalement impliqués dans la défense contre les parasites. Ils libèrent des granules cytotoxiques contenant des protéines telles que la protéine basique majeure et la peroxydase éosinophile, qui endommagent les membranes des parasites. Ils jouent également un rôle dans les réactions allergiques et l'inflammation chronique (5);
- les polynucléaires basophiles (PNB) sont les moins abondants des granulocytes, mais ils jouent un rôle important dans les réactions allergiques et inflammatoires. Ils libèrent de l'histamine, de la sérotonine et d'autres médiateurs lors de la dégranulation, contribuant à la vasodilatation, à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et au recrutement d'autres cellules immunitaires (5) ;
- les cellules NK (natural killer) détectent et lysent les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales en reconnaissant des signaux de stress sur la surface de ces cellules, ou l'absence de molécules du CMH de classe I à leur surface. Elles participent également à la régulation de la réponse immunitaire adaptative en sécrétant des cytokines (comme l'IFN- γ) qui influencent l'activation des macrophages, des cellules dendritiques et des lymphocytes T (2) ;
- les monocytes circulent dans le sang et migrent vers les tissus en réponse à des signaux inflammatoires, où ils se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques. Ils participent à la phagocytose des agents pathogènes, à la production de cytokines pro-inflammatoires et à la présentation d'antigènes, jouant ainsi un rôle clé dans le lien entre l'immunité innée et adaptative (5) ;
- les macrophages sont des cellules phagocytaires résidant dans les tissus et sont responsables de l'ingestion et de la destruction des agents pathogènes et des débris cellulaires. Ils jouent également un rôle important dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T, contribuant ainsi à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative (5) ;
- les cellules dendritiques sont à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles capturent les antigènes, puis les présentent aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques, ce qui est essentiel à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative (6).

1.1.1.2. La réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative est spécifique d'antigènes et se développe plus lentement que la réponse innée. Elle se déclenche lorsque des agents pathogènes ou des cellules anormales persistent malgré la réponse innée. La réponse adaptative offre une mémoire immunitaire, permettant une réponse plus rapide et plus efficace lors des futures expositions au même antigène (2).

Les cellules-clés de la réponse adaptative sont (Figure 1) :

- les lymphocytes B, et plasmocytes dont ils dérivent. Ils produisent des anticorps spécifiques aux antigènes qu'ils ont rencontrés. Les anticorps neutralisent les agents pathogènes et marquent les cellules anormales pour leur destruction par d'autres cellules immunitaires (5) ;
- les lymphocytes T (CD8+) qui après activation peuvent se différencier en lymphocytes T cytotoxiques capables de lyser directement les cellules infectées et les cellules tumorales en libérant par exemple des perforines et des granzymes qui induisent l'apoptose des cellules cibles (2) ;
- les lymphocytes T auxiliaires CD4+ orchestrent la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines qui régulent l'activité des autres cellules immunitaires, y compris les lymphocytes B et les lymphocytes T cytotoxiques (2).

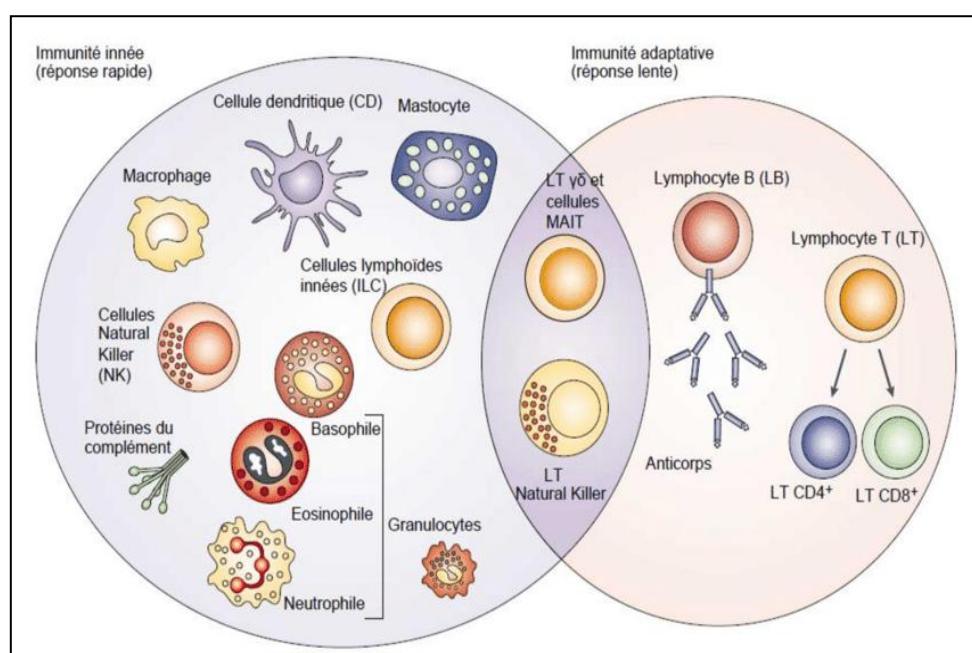


Figure 1 : Cellules de la réponse immunitaire innée et adaptative (adaptée de (7))

L'activation de la réponse adaptative comprend plusieurs étapes (Figure 2) :

- reconnaissance des antigènes dans les organes lymphoïdes secondaires : les lymphocytes B et T possèdent des récepteurs spécifiques qui leur permettent de reconnaître des antigènes spécifiques. Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes directement dans leur conformation naturelle, tandis que les lymphocytes T reconnaissent des peptides antigéniques présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (5) ;
- activation et expansion clonale : la reconnaissance de l'antigène (signal 1), associée à des signaux de costimulation (signal 2) et cytokiniques (signal 3), permet l'activation du lymphocyte T qui se divise pour produire une population clonale de cellules effectrices spécifiques de cet antigène (Figure 2), (8) ;
- mémoire immunitaire : certains lymphocytes B et T se différencient en cellules mémoires, qui survivent plusieurs mois à plusieurs années, prêtes à répondre plus rapidement et plus efficacement lors d'une reconnaissance du même antigène (6).

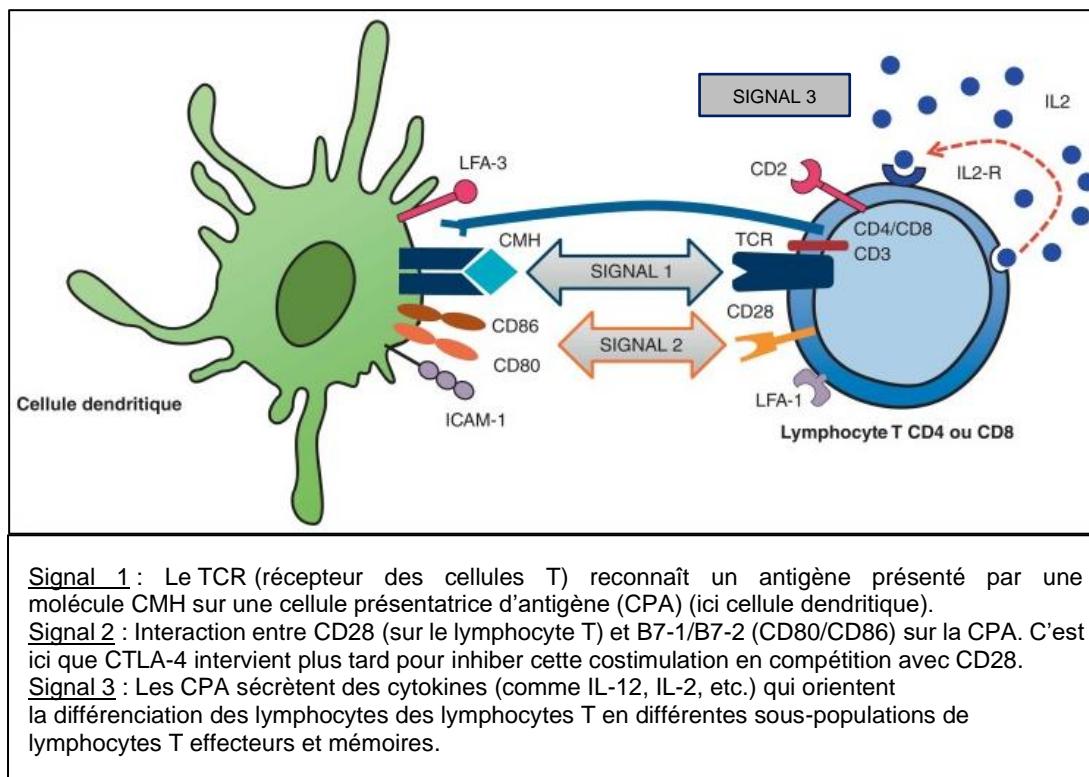


Figure 2 : Activation des Lymphocytes T (adaptée de (8))

1.1.2. La réponse immunitaire dans le développement tumoral

1.1.2.1. Définition des cellules cancéreuses et leur développement

Les cellules cancéreuses sont des cellules qui ont subi des transformations génétiques et épigénétiques leur permettant d'échapper aux mécanismes normaux de régulation de la croissance, de la division et de la mort cellulaire. Contrairement aux cellules normales, elles continuent à se diviser de manière incontrôlée, échappent à l'apoptose, et peuvent métastaser (9).

La carcinogenèse, est un processus progressif et complexe. Elle commence généralement par l'accumulation de mutations dans des gènes clés, notamment les proto-oncogènes, qui une fois activés deviennent des oncogènes favorisant la prolifération cellulaire, et les gènes suppresseurs de tumeurs, dont la perte de fonction empêche la cellule de freiner sa croissance. À cela s'ajoutent des altérations dans les mécanismes de réparation de l'ADN, des modifications épigénétiques, et des interactions avec le microenvironnement tumoral, qui favorisent la survie et l'expansion clonale des cellules anormales. Ces cellules peuvent ensuite induire une angiogenèse pour soutenir leur croissance (10).

1.1.2.2. Classification histologique

Le diagnostic d'un cancer repose principalement sur l'analyse histologique. Cela implique de déterminer le type de tissu à partir duquel le cancer a émergé.

D'un point de vue histologique, il existe des centaines de cancers différents, regroupés en six grandes catégories (11) :

1. Le carcinome : une tumeur maligne épithéliale
2. Le sarcome : une tumeur maligne des tissus de soutien ou musculo-squelettique
3. Le myélome : issue des cellules plasmatiques de la moelle osseuse
4. Les leucémies (cancers du sang) : issues de la moelle osseuse
5. Les lymphomes : issues du système lymphatique, pouvant être hodgkinien ou non hodgkinien
6. Les types mixtes : pouvant appartenir à plusieurs catégories différentes

1.1.2.3. Le cycle immunitaire antitumoral

Le cycle immunitaire antitumoral (Figure 3) commence par la libération d'antigènes tumoraux à la suite de la mort des cellules cancéreuses. Ces antigènes sont ensuite capturés par des CPA. Ces cellules migrent vers les ganglions lymphatiques où elles présentent les antigènes aux lymphocytes T, ce qui entraîne leur activation. Une fois activés, les lymphocytes T cytotoxiques circulent dans le sang jusqu'au site tumoral. Ils infiltrent ensuite la tumeur en traversant l'endothélium. Une fois dans le microenvironnement tumoral, ils reconnaissent les cellules cancéreuses grâce aux antigènes présentés à leur surface. Enfin, les lymphocytes T lysent les cellules tumorales reconnues, pouvant relancer le cycle en libérant de nouveaux antigènes tumoraux (12).

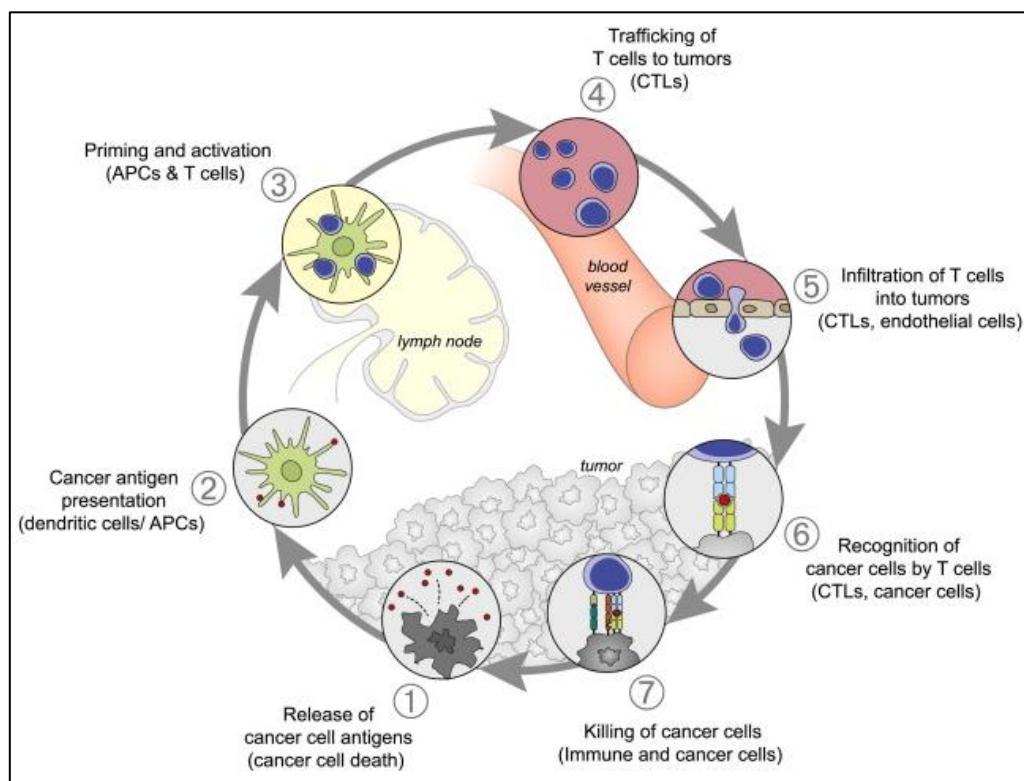


Figure 3 : Le cycle immunitaire antitumoral (12)

1.1.2.4. La théorie des 3E

La théorie des 3E, proposée par Robert Schreiber, décrit trois phases-clés de l'interaction entre le système immunitaire et les cellules tumorales (Figure 4), (13).

La première phase, appelée élimination, correspond à l'immuno-surveillance et se caractérise par la détection et la destruction des cellules cancéreuses par le système immunitaire, comme décrit dans le paragraphe précédent. Soit toutes les cellules tumorales sont éliminées, soit certaines subsistent et rentrent dans la phase d'équilibre (13).

La deuxième phase, appelée équilibre, représente une période où les cellules tumorales et le système immunitaire coexistent. Pendant cette phase, le système immunitaire parvient à contrôler la prolifération des cellules cancéreuses sans les éliminer complètement. Les cellules tumorales peuvent rester dormantes ou se diviser lentement, tandis que le système immunitaire continue de surveiller et de contenir leur croissance. Cette phase peut durer des années, avec une pression de sélection effectué par le système immunitaire sur les cellules tumorales. Cela crée une émergence de variants de cellules tumorales moins immunogènes qui vont échapper au contrôle du système immunitaire (13).

La troisième phase, appelée échappement, survient lorsque les cellules tumorales parviennent à échapper au contrôle du système immunitaire et recommencent à croître de manière incontrôlée. Les cellules cancéreuses développent divers mécanismes pour éviter la détection et l'attaque par le système immunitaire, tels que la diminution de l'expression ou de la présentation des antigènes tumoraux ou l'expression membranaire ou la sécrétion de molécules immunosuppressives. Une fois que les cellules tumorales ont échappé à la surveillance immunitaire, elles peuvent proliférer rapidement et former des tumeurs malignes, qui sont cliniquement détectables (13).

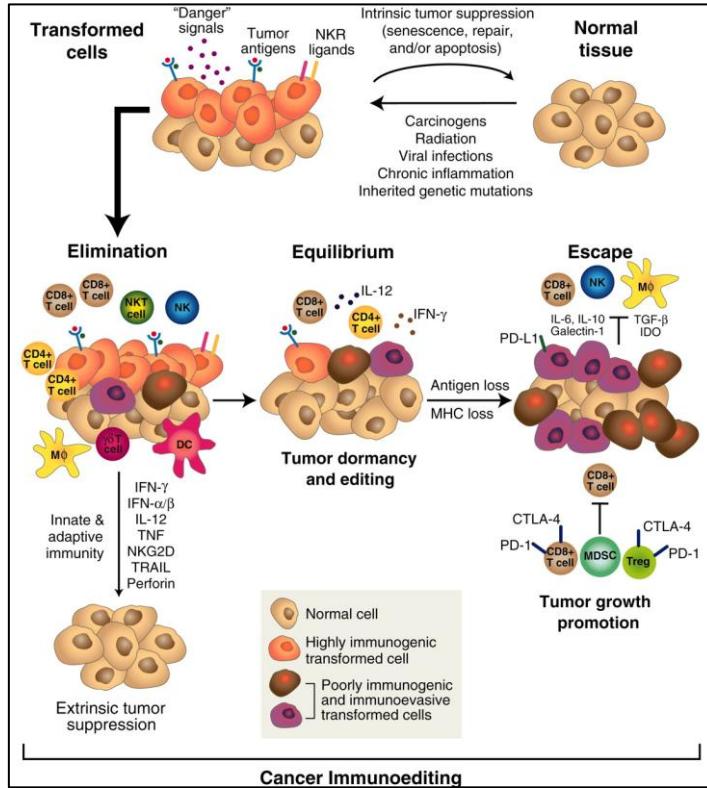


Figure 4 : Théorie des 3E décrivant les entre le système immunitaire et les cellules tumorales (13)

1.1.3. Mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses développent divers mécanismes pour échapper à la surveillance du système immunitaire. Ces mécanismes leur permettent de proliférer et de se disséminer dans l'organisme sans être détruites par les défenses immunitaires (14). Ce processus est caractérisé par la tolérance immunitaire, un état dans lequel les lymphocytes T deviennent anergiques, épuisés ou tolérants vis-à-vis des antigènes tumoraux, souvent en raison d'une présentation antigénique altérée ou d'un microenvironnement tumoral immunosuppressif (15).

1.1.3.1. Modulation de l'expression des antigènes tumoraux et de leur présentation

Les cellules cancéreuses subissent des mutations génétiques pouvant conduire à l'expression d'antigènes reconnus spécifiquement par le système immunitaire adaptatif (13). Néanmoins, la présentation de ces antigènes peut être diminuée au cours du développement tumoral : au fur et à mesure que le cancer progresse, les cellules tumorales peuvent cesser d'exprimer certains antigènes immunogènes, du fait de mutations ou de modifications épigénétiques qui altèrent l'expression des gènes

codant pour ces antigènes, ce qui les rend moins visibles pour les cellules immunitaires. D'autre part, la diminution de l'expression des molécules de CMH résulte en la diminution de la présentation antigénique et de la reconnaissance par les lymphocytes T (14).

1.1.3.2. Création d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur

Le microenvironnement tumoral est constitué d'un ensemble complexe de cellules tumorales, cellules immunitaires et de diverses cellules stromales. Les cellules tumorales peuvent exprimer à leur surface et sécréter des molécules qui inhibent l'activité des cellules immunitaires à activité antitumorale, et favorisent l'induction de cellules immunosuppressives, créant ainsi un environnement localement immunosuppresseur (16).

Parmi les cellules immunosuppressives, on retrouve ainsi :

- les macrophages associés aux tumeurs (TAM) de type M2 : les TAMs sont souvent reprogrammés par les cellules tumorales pour adopter un phénotype immunosuppressif. Ils sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance qui inhibent les réponses immunitaires et favorisent la croissance tumorale (17) ;
- les cellules suppressives dérivées de cellules myéloïdes (MDSC) : ces cellules immunitaires immatures s'accumulent dans le microenvironnement tumoral et inhibent l'activation des lymphocytes T et des cellules NK par divers mécanismes, tels que la production de ROS ou la production de cytokines immunosuppressives. Les MDSC peuvent se différencier en macrophages de type M2 dans le microenvironnement tumoral (16) ;
- les lymphocytes T régulateurs (Treg) : ils jouent un rôle crucial dans la suppression des réponses immunitaires antitumorales. Ils inhibent l'activation et la prolifération des lymphocytes T effecteurs par la sécrétion de cytokines immunosuppressives comme l'IL-10 (Interleukine-10) et le TGF- β (Transforming Growth Factor-beta). Un autre mécanisme clé est la consommation de l'IL-2. Les Treg expriment fortement le récepteur de haute affinité pour l'IL-2 (CD25), ce qui leur permet de capter cette cytokine de manière préférentielle, privant ainsi les

cellules T effectrices de ce facteur de croissance essentiel. Cela limite leur expansion et leur capacité à attaquer les cellules tumorales (14).

1.1.3.3. Expression de molécules immunosuppressives

Les cellules tumorales et les cellules immunosuppressives du microenvironnement tumoral peuvent sécréter des cytokines immunosuppressives comme le TGF- β , l'IL-10, et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ces cytokines favorisent un environnement immunosuppressif en inhibant la fonction des cellules dendritiques, ainsi que l'activation et la fonction des lymphocytes T et des cellules NK, et en favorisant la différenciation des Treg (Figure 5), (14).

Les cellules tumorales peuvent également exprimer des ligands de points de contrôle immunitaire tels que PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1). PD-L1 se lie au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T et confère aux cellules tumorales un avantage immunoévasif en inhibant l'activation et les fonctions effectrices des lymphocytes T, notamment leur prolifération, leur sécrétion de cytokines et leur capacité cytotoxique. Cela contribuant ainsi à l'établissement d'un microenvironnement tumoral immunosuppressif (Figure 5), (18).

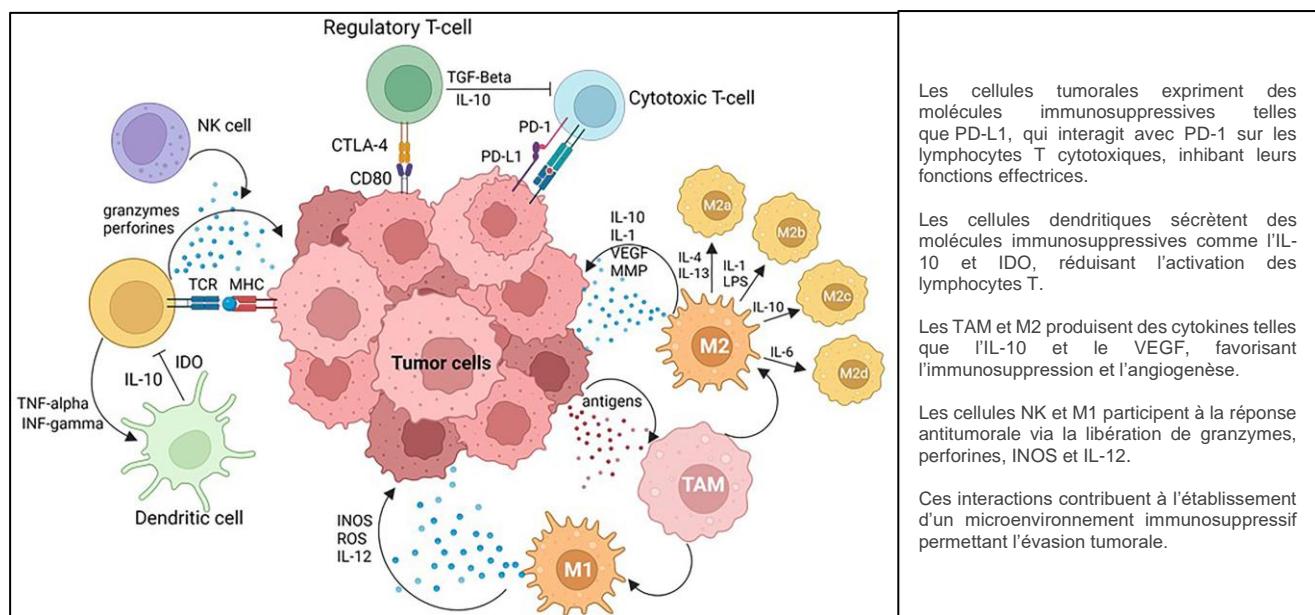


Figure 5 : Micro-environnement tumoral, interactions et évasion tumorale (adaptée de (19))

Un autre mécanisme clé d'immunoévasion implique le récepteur CTLA-4 exprimé sur les lymphocytes T activés et les lymphocytes T régulateurs. CTLA-4 entre en compétition avec le récepteur de co-stimulation CD28 pour la liaison aux molécules B7 (CD80/CD86) exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes. Cette interaction inhibe la co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T naïfs, limitant ainsi leur prolifération et leur différenciation en cellules effectrices. L'engagement de CTLA-4 favorise également l'expansion des lymphocytes T régulateurs, qui contribuent à la suppression de la réponse immunitaire antitumorale, renforçant ainsi l'immunosuppression dans le microenvironnement tumoral (14).

1.2. Les stratégies d'immunothérapie antitumorale

On regroupe sous le terme d'immunothérapie antitumorale un ensemble de stratégies thérapeutiques visant à restaurer ou renforcer la capacité du système immunitaire à reconnaître et éliminer les cellules tumorales. L'objectif principal de ces approches est de réactiver un système immunitaire souvent tolérant ou inhibé par la tumeur, et de l'entraîner à cibler spécifiquement les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains (20). Les progrès dans le domaine offrent de nouvelles perspectives prometteuses dans la lutte contre le cancer, reposant sur différents types de mécanismes d'action.

1.2.1. L'interleukine 2

L'interleukine 2 (IL-2), comme l'aldesleukine, a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en 1992 pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Elle stimule la prolifération et l'activation des lymphocytes T et NK, renforçant ainsi la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses (21). L'IL-2 a montré une efficacité significative contre le mélanome et le carcinome rénal, mais leur usage s'accompagne d'une toxicité élevée, incluant l'hypotension sévère ainsi qu'une toxicité hépatique et rénale (parfois associée). La majorité des patients recevant un traitement à base d'IL-2 à haute dose doivent donc interrompre précocement leur traitement en raison de leur toxicité (21). De plus, l'IL-2 peut activer non seulement les lymphocytes T cytotoxiques, qui combattent les tumeurs, mais aussi les cellules Treg immunosuppressives, pouvant affaiblir l'effet thérapeutique souhaité. Les patients ne montrent donc pas tous une réponse favorable à ce traitement (22).

Les recherches se concentrent également sur le développement de formes modifiées d'IL-2, visant à prolonger son efficacité et à atténuer les effets secondaires. Plusieurs « superkines IL-2 » ont ainsi été développées en modifiant la séquence native de l'IL-2. Ces modifications réduisent la liaison à IL-2R α (CD25) pour éviter l'activation des cellules Treg, qui freinent la réponse immunitaire et peuvent causer des effets secondaires, favorisent l'activation des cellules T CD8+ et NK via IL-2R β , et prolongent la demi-vie du médicament (23).

1.2.2. Ciblage direct des cellules tumorales

De nombreux types d'anticorps monoclonaux et des molécules dérivées d'anticorps ont été développés pour cibler spécifiquement des récepteurs exprimés à la surface des cellules cancéreuses ou leurs ligands (24).

1.2.2.1. Les anticorps monoclonaux et leurs cibles

Les mécanismes mis en jeu par les anticorps monoclonaux sont multiples et plusieurs mécanismes d'action peuvent être mis en jeu par le même anticorps (Figure 6), (24,25).

- Neutralisation de molécules solubles / blocage de récepteurs membranaires sur les cellules tumorales : blocage des signaux de croissance et de survie.
- ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) : les anticorps se lient aux cellules tumorales et recrutent les cellules NK via l'engagement du Fc γ R par le fragment Fc.
- CDC (cytotoxicité dépendante du complément) : les anticorps activent la voie classique du complément, déclenchant une cascade enzymatique qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC), responsable de la lyse des cellules tumorales.
- ADCP (phagocytose cellulaire médiée par les anticorps) : les anticorps opsonisent les cellules tumorales, permettant leur reconnaissance et leur phagocytose par les macrophages via l'engagement des récepteurs Fc γ R.

- La destruction des cellules cancéreuses par ces anticorps peut générer des débris cellulaires, qui peuvent à leur tour initier une réponse immunitaire contre la tumeur.

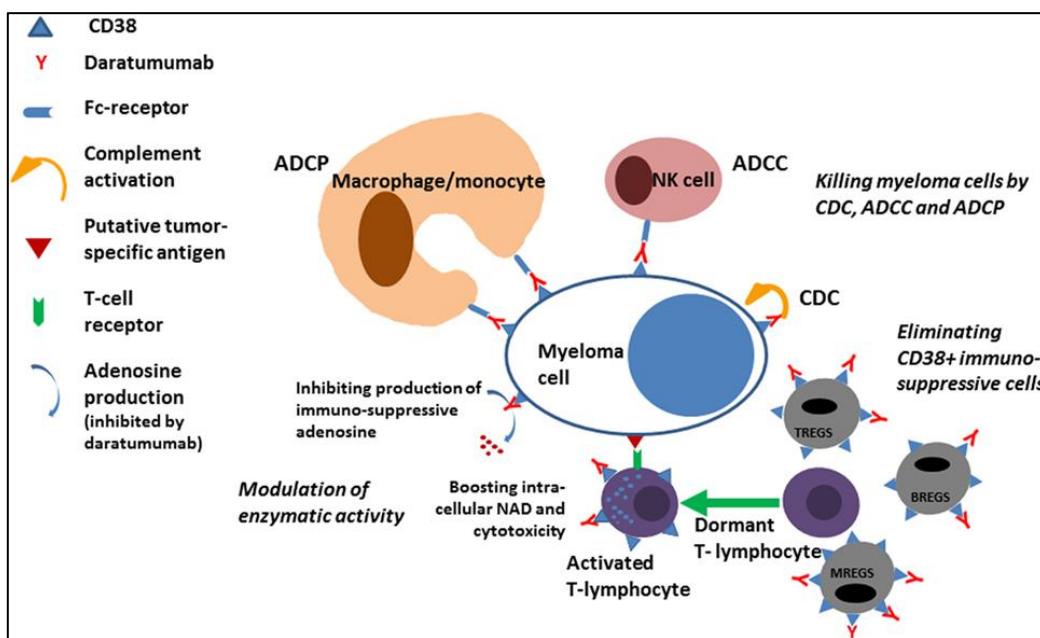


Figure 6 : Exemple du mécanisme d'action du daratumumab dans le myélome multiple (26)

Parmi les cibles des anticorps monoclonaux utilisés en clinique, ceux ciblant la protéine CD20, exprimée à la surface des lymphocytes B, sont utilisés dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). Le rituximab, premier anticorps anticancéreux approuvé par la FDA et l'EMA (Agence Européenne du Médicament), cible cette molécule (24).

D'autres cibles reconnues par les anticorps monoclonaux utilisés en clinique incluent des récepteurs aux facteurs de croissance ou leur ligand. Ainsi, la protéine HER2, surexprimée dans environ 20 à 30 % des cancers du sein, mais aussi dans certains cancers gastriques métastatiques, est ciblée par des anticorps monoclonaux tels que le trastuzumab. EGFR est ciblé notamment dans le cancer colorectal métastatique et le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), et le VEGF, impliqué dans l'angiogenèse tumorale, est ciblé dans les cancers du poumon, du côlon et du sein (24). D'autres cibles en oncologie sont exploitées telles que CD38 (ex. : daratumumab) (Figure 6) (26), CCR4 (ex. : mogamulizumab), GD2, ciblé dans le neuroblastome et TROP-2, ciblé dans certains cancers du sein (27).

1.2.2.2. Les anticorps bispécifiques

Conçus pour reconnaître simultanément deux antigènes distincts, les anticorps bispécifiques sont des anticorps modifiés pour reconnaître 2 cibles distinctes, le plus souvent le récepteur CD3 exprimé par les lymphocytes T et un antigène exprimé par les cellules tumorales. Différentes structures d'anticorps bispécifiques existent. Ils facilitent l'interaction entre deux types cellulaires, comme les lymphocytes T et les cellules tumorales, et permettent la lyse redirigée des cellules tumorales grâce à l'activation des lymphocytes T via le récepteur CD3 (28).

En France, plusieurs anticorps bispécifiques sont déjà disponibles ou accessibles via des dispositifs d'accès précoce. Le blinatumomab fait partie de la technologie BiTE (Bispecific T-cell Engager), cible CD3 sur les lymphocytes T et CD19 sur les cellules B tumorales, et est approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (Figure 7) (29). Dans le myélome multiple, le teclistamab (AMM depuis 2022) et l'elranatamab (accès précoce) sont tous deux dirigés contre CD3 et BCMA (28).

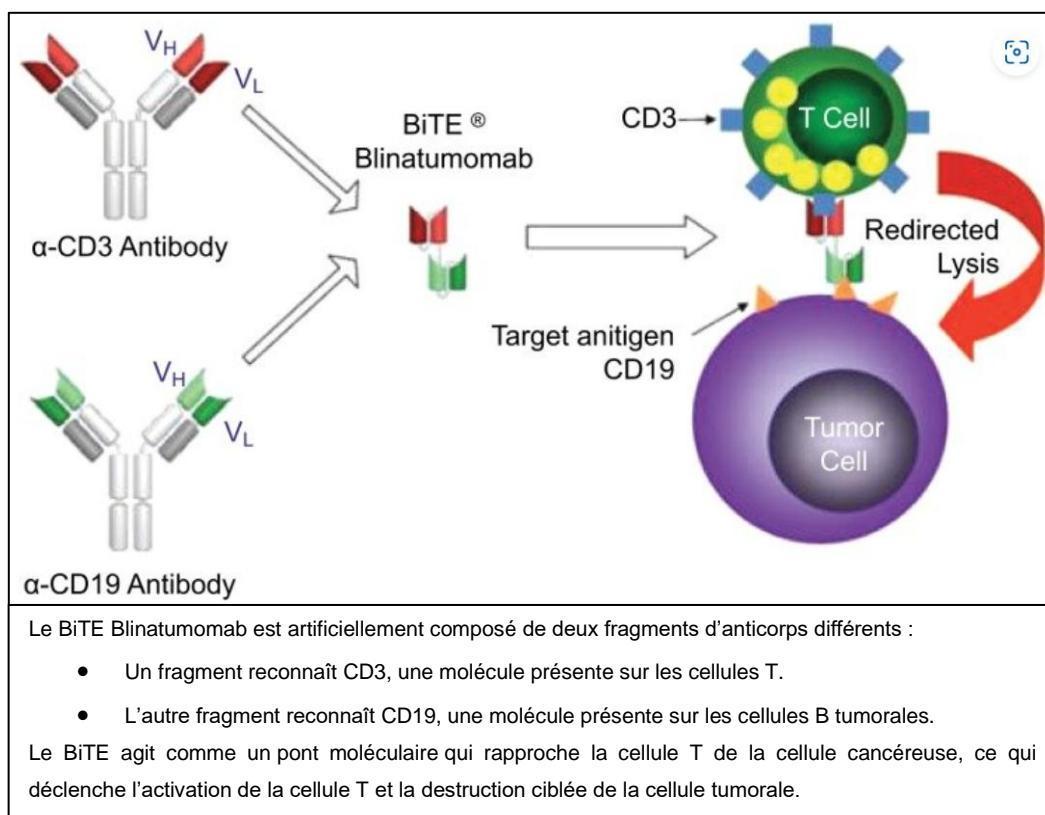


Figure 7 : Mécanisme d'action du blinatumomab (adapté de (29))

Des anticorps tri- et tétra-spécifiques pouvant se lier à trois ou quatre cibles différentes sont désormais aussi en développement, améliorant ainsi la précision du ciblage des cellules tumorales et/ou l'activation des cellules immunitaires ciblées. Sanofi et Innate Pharma développent dans des études précliniques des anticorps tétraspécifiques avec une technologie nommée ANKET (Antibody-based NK cell Engager Therapeutics), qui se lie à trois récepteurs des cellules NK et à un antigène tumoral. Cette approche active les cellules NK, déclenchant leur prolifération et leur activation pour attaquer les cellules cancéreuses. Les données précliniques montrent que ces anticorps peuvent surmonter la résistance des cellules tumorales aux mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire, offrant ainsi une nouvelle avancée prometteuse pour traiter divers types de cancers (30).

1.2.2.3. Les anticorps conjugués à une molécule cytotoxique (ADC)

Un ADC est un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène tumoral, relié par un linker à une molécule à activité cytotoxique. Cette structure permet de cibler sélectivement les cellules cancéreuses et d'y délivrer directement l'agent cytotoxique, limitant ainsi les effets sur les cellules saines. Une fois l'ADC lié à l'antigène tumoral, le complexe est internalisé par endocytose. La molécule cytotoxique est ensuite libérée dans la cellule, où elle exerce son effet (Figure 8), (31).

Selon la nature de la molécule cytotoxique, plusieurs mécanismes d'action sont possibles (31) :

- liaison à l'ADN, provoquant des cassures double brin ;
- inhibition de la polymérisation de la tubuline, bloquant la mitose ;
- induction de stress apoptotique ;
- inhibition de topoisomérasées.

Cette stratégie vise à diminuer les effets secondaires typiques en préservant les cellules saines des traitements cytotoxiques tout en renforçant l'efficacité. Par exemple, le trastuzumab emtansine (Kadcyla®) cible le récepteur HER2 surexprimé dans certains cancers du sein et est conjugué à la molécule cytotoxique DM1, un inhibiteur des microtubules. Le brentuximab vedotin (Adcetris®) cible l'antigène CD30 exprimé dans le lymphome hodgkinien et certains lymphomes anaplasiques à grandes cellules, et il est lié à la molécule cytotoxique MMAE, également un inhibiteur des microtubules. Enfin, le polatuzumab vedotin (Polivy®) cible la protéine CD79b

présente sur les cellules B dans les lymphomes diffus à grandes cellules B, et il est aussi conjugué à la MMAE (31).

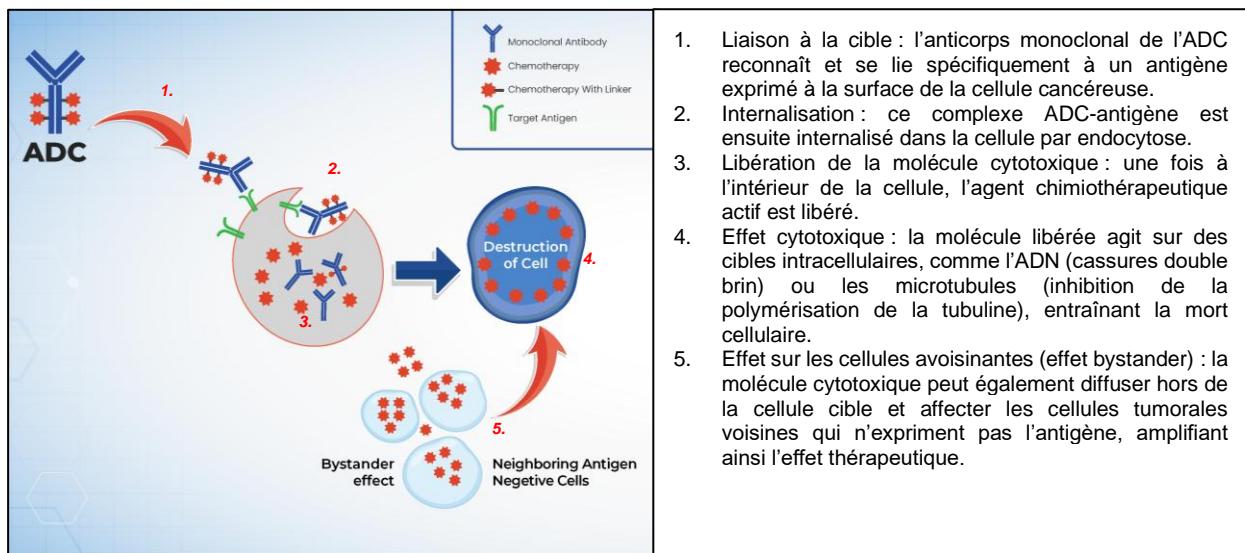


Figure 8 : Mécanisme d'action des anticorps conjugués (adaptée de (32))

1.2.3. Modulation de la réponse immunitaire de l'hôte par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire :

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) sont des anticorps monoclonaux qui neutralisent les mécanismes suppressifs limitant l'activité antitumorale du système immunitaire induits par les tumeurs, et ont démontré une efficacité dans de nombreux types de cancers, notamment le cancer du poumon, du rein, de la vessie, de la tête et du cou, le mélanome, la maladie de Hodgkin et le carcinome de Merkel (33).

L'ipilimumab (Yervoy®) et le tremelimumab (Imjudo®) sont des anticorps monoclonaux qui agissent en inhibant l'interaction entre CTLA-4, exprimé sur les lymphocytes T, et les molécules B7.1/B7.2 présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes, comme les cellules dendritiques, au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Cette interaction, lorsqu'elle est active, freine l'activation des lymphocytes T, limitant la prolifération des lymphocytes T antitumoraux. En bloquant cette voie, ces anticorps restaurent une activation efficace des lymphocytes T et renforcent la réponse immunitaire antitumorale (Figure 9), (34). L'ipilimumab est indiqué dans plusieurs cancers et notamment dans le traitement du mélanome avancé, en monothérapie ou en association avec d'autres immunothérapies (35).

Le tremelimumab, quant à lui, est utilisé en association avec un inhibiteur de PD-L1 dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) et dans le CBNPC (36).

D'autre part, l'interaction entre le ligand inhibiteur PD-L1, exprimé par les cellules tumorales et/ou les cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques, et le récepteur PD-1, exprimé notamment par les lymphocytes T intra-tumoraux, entraîne une inhibition de leur fonction effectrice. Cette interaction contribue à l'épuisement des lymphocytes T, réduisant leur capacité à proliférer, à produire des cytokines et à exercer une activité cytotoxique (Figure 9), (34).

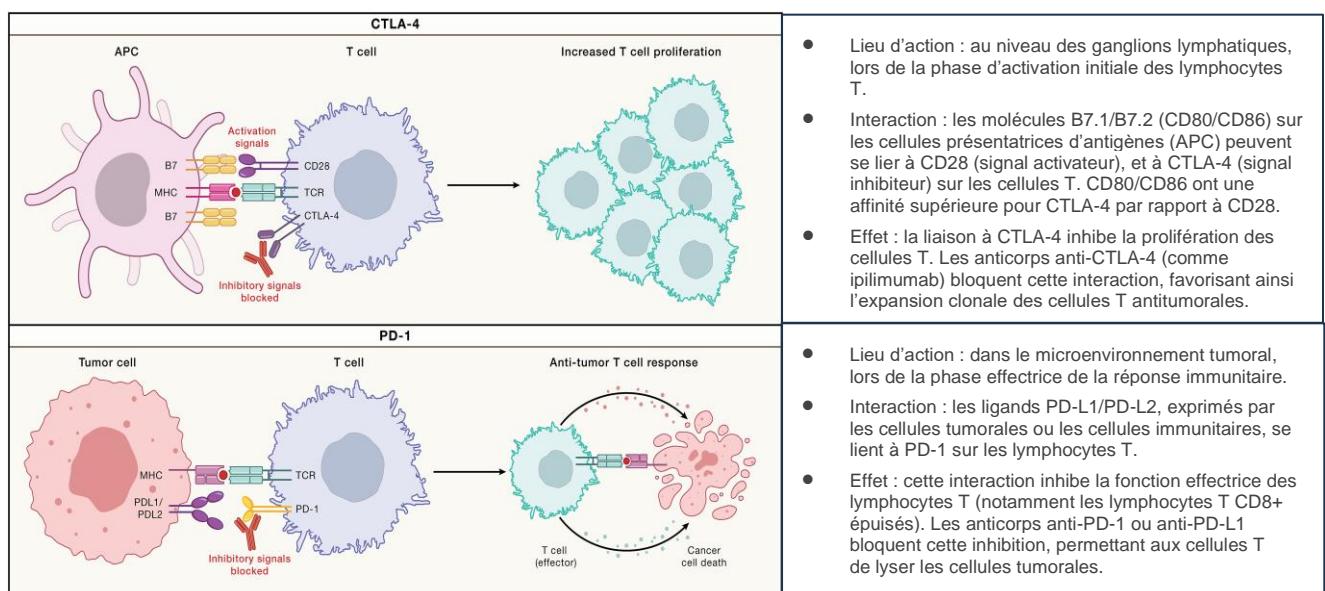


Figure 9 : Différences de mécanisme d'action entre CTLA-4 et PD-1 (adaptée de (34))

Parmi les anti-PD-1 figurent le pembrolizumab (Keytruda®), le nivolumab (Opdivo®), le cemiplimab (Libtayo®), le dostarlimab (Jemperli®) et le tislelizumab (Tevimbra®). Du côté des anti-PD-L1, on retrouve l'atezolizumab (Tecentriq®), le durvalumab (Imfinzi®) et l'avelumab (Bavencio®) (34).

Ces traitements sont également utilisés de plus en plus tôt dans la prise en charge du patient, et notamment en thérapie néoadjuvante. La thérapie néoadjuvante désigne un traitement administré avant le traitement principal (généralement la chirurgie) dans le but de réduire la taille de la tumeur (37). L'introduction de l'immunothérapie dans ce contexte vise à entraîner le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules tumorales avant l'intervention chirurgicale, ce qui réduit le risque de récidive et améliore les résultats globaux (38). Par exemple, l'association du pembrolizumab avec la chimiothérapie est recommandée par la HAS en traitement

néoadjuvant pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (TNBC) localisé de stade II ou III (39). Cette recommandation était la première approbation de l'immunothérapie dans le cadre du traitement néoadjuvant par la FDA (38). Cette approche s'inscrit dans la même dynamique que celle observée dans le CBNPC, où le pembrolizumab est désormais également recommandé par la HAS en traitement néoadjuvant en association avec une chimiothérapie (40).

D'autres points de contrôle immunitaire tels que LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene 3) existent. La protéine LAG-3 joue un rôle important en tant que régulateur du système immunitaire, agissant comme frein sur les réponses immunitaires médiées par les lymphocytes T et les cellules NK, ce qui peut favoriser la progression tumorale (Figure 10) (34).

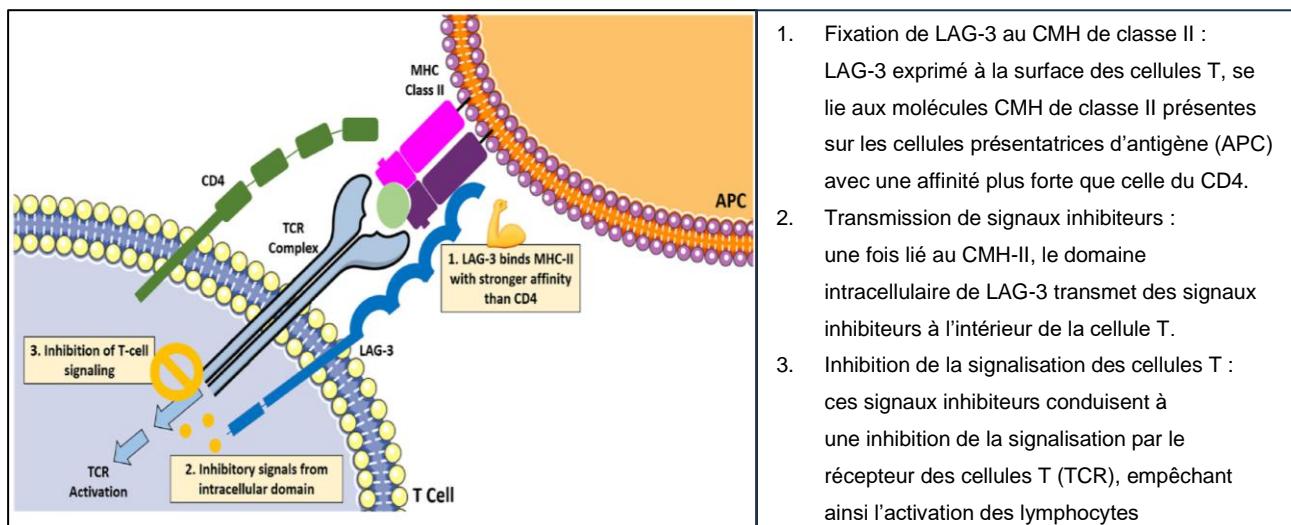


Figure 10 : Vue schématique de la voie de signalisation LAG-3 (adaptée de (41))

Le relatlimab, un anticorps ciblant LAG-3, a montré une efficacité accrue dans le traitement du mélanome métastatique en association avec le nivolumab (inhibiteur de PD-1), améliorant la survie sans progression par rapport au nivolumab seul. De plus, elle présente une meilleure tolérance par rapport à d'autres traitements combinés comme nivolumab et ipilimumab, avec moins d'effets secondaires graves. Cette combinaison de relatlimab et nivolumab (Opdualag®) a été approuvée par la FDA et le CHMP de l'EMA en septembre 2022 et a reçu un avis favorable de la HAS (Haute Autorité de Santé) en 2024 pour le traitement du mélanome avancé (42,43).

1.2.4. Transfert adoptif de lymphocytes T modifiés génétiquement : les CAR-T

Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) sont des lymphocytes T autologues modifiés génétiquement pour reconnaître et éliminer des cellules tumorales. Le récepteur chimérique (CAR) qu'elles expriment est une construction artificielle composée de plusieurs domaines fonctionnels (Figure 11). À l'extérieur de la cellule, on trouve un fragment variable d'anticorps à chaîne unique, appelé scFv (single-chain variable fragment), qui permet la reconnaissance spécifique de l'antigène cible exprimé à la surface des cellules tumorales. Ce scFv est dérivé des régions variables des chaînes lourdes et légères d'un anticorps, reliées par un court peptide flexible. Ce domaine de reconnaissance est relié à un domaine transmembranaire, souvent issu de protéines comme CD8 α ou CD28, qui assure l'ancre du récepteur à la membrane plasmique du lymphocyte T. Le domaine intracellulaire joue un rôle crucial dans l'activation du lymphocyte. Il comprend d'abord le domaine de signalisation cytoplasmique de la chaîne CD3 ζ , qui est responsable de l'initiation du signal d'activation suite à l'engagement du récepteur T (TCR) naturel. À cela s'ajoute un ou plusieurs domaines co-stimulateurs, tels que CD28 ou 4-1BB (CD137), qui renforcent la prolifération, la survie et la persistance des cellules CAR-T après activation (Figure 11), (44).

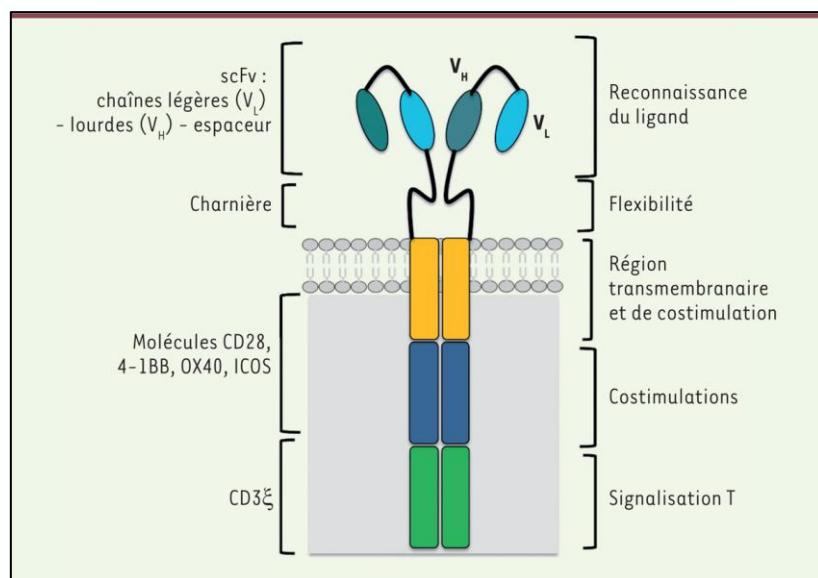


Figure 11 : Structure de d'un récepteur chimérique d'antigène (44)

La production de cette thérapie personnalisée est complexe et nécessite 3 à 6 semaines. Elle implique dans un premier temps la collecte des lymphocytes T du patient par leucaphérèse. Ces lymphocytes sont ensuite modifiés génétiquement en laboratoire pour exprimer le CAR. Les cellules CAR-T sont ensuite multipliées ex vivo afin d'obtenir une quantité suffisante pour le traitement, pouvant atteindre jusqu'à environ 200-500 millions de cellules sur les CAR-T avec AMM. Elles sont ensuite réinjectées au patient. Avant cette injection, le patient reçoit une chimiothérapie de conditionnement pendant environ 3 jours appelée lympho-déplétion, destinée à favoriser l'efficacité des cellules CAR-T en réduisant les lymphocytes existants pour faire de la place aux cellules CAR-T et en supprimant les cellules immunitaires immunosuppressives. Après injection, ces cellules CAR-T ciblent et éliminent les cellules cancéreuses (Figure 12), (45).

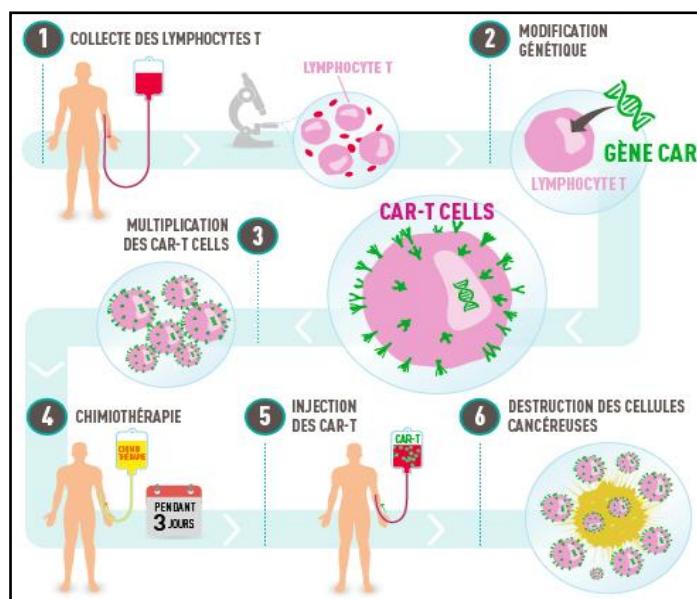


Figure 12 : Schéma du cycle de production des cellules CAR-T (45)

Cinq spécialités CAR-T sont utilisées en France : Breyanzi® (lisocabtagène maraleucel), Kymriah® (tisagenlecleucel), Tecartus® (brexucabtagène autoleucel) et Yescarta® (axicabtagène ciloleucel) ciblent CD19, et sont utilisées dans le traitement de certaines leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B (LAL-B) et de lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL), notamment en cas de rechute ou de résistance aux traitements standards. Abecma® (idécabtagène vicleucel) cible BCMA (B-cell maturation antigen), exprimé par les cellules de myélome multiple, et est utilisé chez les patients en rechute ou réfractaires après au moins trois lignes de traitement incluant un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps

anti-CD38 (46). À ce jour, plus de 4 000 patients ont été traités en France avec ces thérapies, et environ 42 500 dans le monde (47).

Les taux de réponse varient selon les indications, avec des réponses globales observées dans 60 à 80 % des cas pour les lymphomes B, et environ 70 % pour le myélome multiple, avec des rémissions complètes possibles (46). Les principaux effets indésirables incluent le syndrome de relargage des cytokines (CRS) et des toxicités neurologiques (46,47). Les thérapies CAR-T rencontrent encore des obstacles majeurs dans les tumeurs solides, notamment en raison de la difficulté à cibler spécifiquement les cellules tumorales sans affecter les tissus sains, de l'hétérogénéité tumorale et de l'environnement immunosupresseur du microenvironnement tumoral (46).

Différentes stratégies sont en développement afin d'améliorer les délais de production des CAR-T, d'améliorer leur efficacité, notamment dans les tumeurs solides, ainsi que de diminuer leur toxicité.

Les cellules CAR-T allogéniques utilisent des lymphocytes T de donneurs sains, offrant ainsi une alternative aux thérapies CAR-T autologues, qui dépendent des cellules T du patient. Contrairement aux cellules CAR-T autologues, dont la composition, la fonction et la survie peuvent être altérées par des traitements antérieurs, les cellules CAR-T allogéniques montrent une meilleure viabilité et une efficacité antitumorale accrue, permettant de surmonter les limitations liées à la qualité variable des cellules T des patients et aux délais de fabrication prolongés (48).

Un autre axe de développement concerne les cellules CAR-NK. Elles sont modifiées pour exprimer des récepteurs CAR spécifiques à des antigènes tumoraux, ce qui leur permet de cibler et détruire les cellules cancéreuses. Contrairement aux thérapies CAR-T, les traitements CAR-NK semblent présenter moins de risques de syndrome de libération de cytokines, de neurotoxicité (49).

Les macrophages modifiés pour exprimer des récepteurs antigéniques chimériques (CAR-MA) représentent un axe de recherche dans l'immunothérapie cellulaire adoptive, et notamment dans les tumeurs solides, contrairement au CAR-T qui ont jusqu'à maintenant montré des limites dans ce type de tumeur (50). En modifiant les

macrophages pour exprimer des récepteurs antigéniques chimériques, ils peuvent être dirigés spécifiquement vers les cellules tumorales et les phagocytter (51). De plus, certains macrophages ont la capacité de remodeler le microenvironnement tumoral en sécrétant des cytokines et des chimiokines, ce qui le rend moins favorable à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses. Cela inclut la diminution de l'immunosuppression locale et la promotion d'une réponse immunitaire antitumorelle plus robuste. Une caractéristique des macrophages est leur résilience supérieure à celle des lymphocytes T face aux conditions hostiles du microenvironnement tumoral, comme l'hypoxie et la présence de facteurs suppressifs (52).

1.2.5. La vaccination thérapeutique

La vaccination thérapeutique en oncologie vise à induire une réponse immunitaire adaptative spécifique contre les cellules tumorales. Elle repose sur l'administration d'antigènes tumoraux, dans le but de stimuler les lymphocytes T antitumoraux spécifiques et de générer une mémoire immunitaire durable capable de prévenir les rechutes (53). Il existe des antigènes partagés (présents dans plusieurs types de tumeurs et chez plusieurs patients) et des antigènes spécifiques à une tumeur ou à un patient donné (néoantigènes). Cette distinction influence directement la portée et la personnalisation du vaccin (53).

Les antigènes peuvent être administrés sous différentes formes (53) :

- de peptides ou de protéines tumorales, parfois directement chargés sur des cellules dendritiques ex vivo ;
- d'ARN messager (mRNA) codant pour un ou plusieurs antigènes tumoraux, permettant une expression endogène de l'antigène après injection ;
- de lysats tumoraux, qui contiennent un mélange complexe d'antigènes issus de cellules tumorales lysées, offrant une approche plus globale mais moins ciblée.

Bien que plusieurs vaccins thérapeutiques contre le cancer soient en phase de recherche, le Sipuleucel-T, destiné au traitement du cancer de la prostate, est pour l'instant le seul disponible sur le marché (54). La production de Sipuleucel-T implique de prélever le sang du patient, de sélectionner des monocytes et à les différencier ex vivo en cellules dendritiques. En laboratoire, elles sont exposées à la phosphatase acide prostatique (PAP), un antigène tumoral présent dans le cancer de la prostate.

Une fois réintroduites dans l'organisme, ces cellules présentent l'antigène aux lymphocytes T, qui vont être activés puis attaquer les cellules tumorales exprimant cet antigène. Ce processus est répété en plusieurs cycles, trois fois toutes les deux semaines (Figure 13), (54,55).

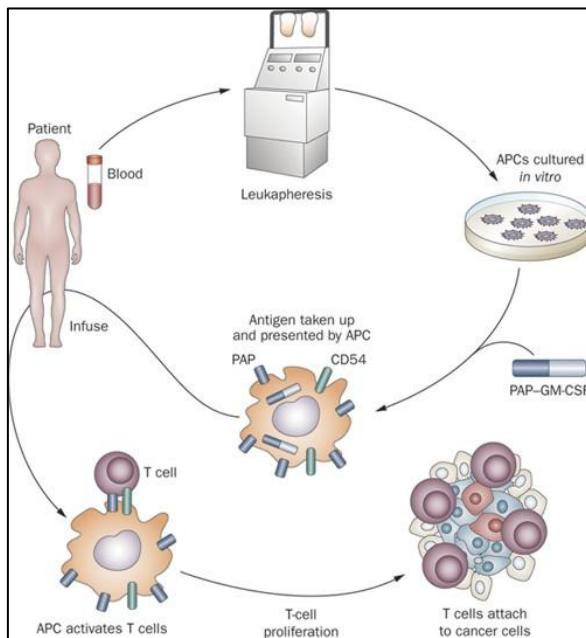


Figure 13 : Production et mécanisme d'action du Sipuleucel-T (54)

Dans l'étude en conditions réelles PROCEED, les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) traités avec Sipuleucel-T ont eu une survie médiane de 30,7 mois (55). Cette étude n'avait pas de groupe témoin, mais elle confirme les résultats de l'essai pivot IMPACT, où la survie médiane était de 25,8 mois avec Sipuleucel-T contre 21,7 mois avec placebo (56). Concernant les effets indésirables, ils étaient généralement légers à modérés, principalement des réactions liées à la perfusion (fièvre, frissons, maux de tête) (55,56).

Le développement rapide et l'efficacité démontrée des vaccins à ARNm contre la COVID-19 ont marqué un tournant dans l'histoire de la vaccination. Cette technologie ouvre désormais de nouvelles perspectives en oncologie, avec le développement de vaccins antitumoraux hautement personnalisés, capables de s'adapter aux caractéristiques uniques de chaque patient (57).

Le processus commence par le séquençage de la tumeur à partir d'une biopsie, permettant d'identifier les néoantigène, des antigènes spécifiques aux cellules tumorales. Un typage HLA du patient est également réalisé pour déterminer les

molécules du CMH capables de présenter ces antigènes. À partir de ces données, des algorithmes de prédiction sélectionnent les épitopes tumoraux les plus susceptibles d'être présentés par les molécules HLA exprimées par le patient et d'être reconnus par les lymphocytes T. Enfin, les ARNm codant pour ces antigènes personnalisés sont synthétisés et intégrés dans le vaccin. Ce processus de généralement 6 semaines permet de cibler de manière précise les cellules tumorales, tout en minimisant les effets sur les tissus sains (57,58).

Un vaccin de ce type, développé en collaboration entre Moderna et Merck MSD, a récemment reçu la désignation de « Breakthrough Therapy » par la FDA, pour son utilisation en combinaison avec le pembrolizumab (anti-PD-1) dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome avancé après exérèse complète. En effet, le traitement mRNA-4157 (V940), administré en combinaison avec le pembrolizumab, a démontré une amélioration significative de la survie sans récidive (RFS) et de la survie sans métastases à distance (DMFS) par rapport au pembrolizumab seul, dans un essai clinique de phase 2b. Après un suivi médian de trois ans, les résultats ont montré une réduction de 49 % du risque de récidive et une réduction de 62 % du risque de métastases à distance ou de décès, par rapport aux patients traités par le pembrolizumab seul. Des essais cliniques de phase 3 sont également en cours pour le mélanome et le CBNPC, ainsi que des essais de phase 2 et 2/3 dans le carcinome rénal (RCC), le carcinome épidermoïde (SCC) et le carcinome urothélial (59).

1.3. Bénéfices liés à l'immunothérapie

L'immunothérapie présente certains avantages importants par rapport aux traitements traditionnels.

- Une thérapie ciblée

L'immunothérapie antitumorale vise à exploiter la capacité du système immunitaire à reconnaître et à éliminer spécifiquement les cellules cancéreuses, tout en préservant les cellules saines. Cette spécificité permet de réduire les effets secondaires souvent associés aux traitements traditionnels comme la chimiothérapie. Bien que des réactions auto-immunes puissent se produire, les effets secondaires systémiques graves sont moins fréquents. Cette bonne tolérance peut améliorer la qualité de vie des patients et permettre des traitements plus prolongés et intensifs (60).

- Durée de la réponse

L'immunothérapie peut induire des réponses immunitaires durables. L'induction de réponses lymphocytaires T et B mémoires possède le potentiel d'induire une protection à long terme contre les rechutes. En effet, les cellules T mémoires, notamment les lymphocytes T CD8+ spécifiques de la tumeur, peuvent persister dans l'organisme pendant plusieurs années après la fin du traitement, maintenant une protection à long terme contre les rechutes (60,61).

- Réponse dans les cas résistants à chimiothérapie/radiothérapie

Certains cancers résistants à la chimiothérapie ou à la radiothérapie peuvent répondre favorablement à l'immunothérapie, offrant une alternative thérapeutique pour ces patients (62).

- Synergie avec d'autres traitements

L'immunothérapie peut être combinée avec d'autres formes de traitement, telles que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, pour améliorer les résultats globaux du traitement (63).

- Thérapie personnalisée/individualisée

Certaines immunothérapies sont conçues pour être personnalisées selon les caractéristiques uniques du système immunitaire de chaque patient, comme dans le cas des CAR-T. Cette personnalisation peut améliorer l'efficacité du traitement et minimiser les effets indésirables (44).

1.4. Effets indésirables et limites des immunothérapies actuelles

- Effets indésirables spécifiques aux immunothérapies

Même si l'immunothérapie est caractérisée par bonne tolérance globale, des EI liés à l'immunothérapie peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, dès les premiers jours jusqu'à plusieurs mois après la fin de la thérapie. La variabilité de l'apparition de ces effets dépend du type d'immunothérapie administrée. De plus, en raison de la grande diversité de leurs mécanismes d'action, les EI associés à ces traitements varient considérablement selon la cible et le mode d'action (60).

Parmi ces approches, les ICI occupent une place centrale, et permettent une réponse antitumorale plus robuste, mais au prix d'un risque accru de dérégulation immunitaire. Cela peut se traduire par des manifestations auto-immunes, ciblant non seulement les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines (60). Ces effets secondaires sont différents de ceux liés à la chimiothérapie, et nécessitent donc des stratégies de prise en charge différentes. Les organes les plus fréquemment affectés comprennent la peau, le côlon, le foie, les poumons et les glandes endocrines telles que la thyroïde et l'hypophyse. Bien que la plupart de ces effets soient légers à modérés et réversibles s'ils sont traités rapidement, ils nécessitent une surveillance attentive et une gestion proactive (62).

Les effets cutanés sont parmi les manifestations indésirables les plus fréquentes observées avec une prévalence estimée à environ 50 % des patients traités, en particulier avec les inhibiteurs de points de contrôle. Ces réactions apparaissent généralement précocement, souvent dans les premières semaines suivant le début du traitement. Les symptômes les plus courants incluent des éruptions cutanées, comme un prurit et, plus spécifiquement chez les patients atteints de mélanome, un vitiligo. Bien que la majorité de ces effets soient légers à modérés, des formes plus sévères peuvent survenir, telles que des réactions lichénoïdes, des dermatoses bulleuses ou, plus rarement, des syndromes graves comme le syndrome de Stevens-Johnson. (64)

Les symptômes gastro-intestinaux sont plus courants avec les anti-CTLA-4, tandis que les symptômes pulmonaires ou thyroïdiens apparaissent plus fréquemment avec les anti-PD-1. Les effets secondaires hépatiques sont moins fréquents et surviennent à peu près à la même fréquence pour les deux types de médicaments. La fatigue est également un effet secondaire fréquent chez les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle (62).

Ces effets indésirables, soulignent la nécessité d'une éducation thérapeutique des patients et d'un suivi rigoureux afin d'optimiser la prise en charge et de permettre une gestion rapide et efficace des complications.

- Variabilité interindividuelle de la réponse aux immunothérapies

Tous les patients ne répondent pas de manière uniforme à un traitement immunothérapeutique donné. Cette variabilité interindividuelle constitue un obstacle

majeur à l'efficacité globale de ces approches. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, bien qu'ils aient révolutionné la prise en charge de certains cancers, ne sont efficaces que chez une minorité de patients. Par exemple, dans le cas des anti-PD-1/PD-L1, les taux de réponse objective varient souvent entre 20 % et 40 % selon le type de tumeur (60).

Cette hétérogénéité de réponse résulte de résistances primaires (absence de réponse dès le début du traitement) ou secondaires (perte de réponse après une efficacité initiale). Ces phénomènes sont observés également avec d'autres anticorps monoclonaux largement utilisés, comme le trastuzumab (anti-HER2) ou le rituximab (anti-CD20), dont l'efficacité dépend non seulement de la présence de la cible moléculaire, mais aussi de facteurs immunologiques et tumoraux complexes. Par ailleurs, certains cancers, notamment ceux à faible mutagénicité ou immunogénicité, sont moins sensibles aux ICI. Ces tumeurs peuvent échapper à la surveillance immunitaire ou ne pas induire une réponse suffisante, limitant ainsi l'efficacité de l'immunothérapie dans ces cas spécifiques (60).

Face à cette variabilité, il devient essentiel de développer des biomarqueurs prédictifs fiables permettant une stratification des patients, afin d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement, tout en évitant une exposition inutile à des thérapies coûteuses et potentiellement toxiques pour les non-répondeurs (60). Dans le cadre des ICI, différents biomarqueurs potentiels ont été identifiés.

L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et le microenvironnement tumoral est l'un des biomarqueurs les plus étudiés. L'évaluation de PD-L1 par immunohistochimie permet de prédire la réponse aux inhibiteurs de PD-1 et PD-L1 dans plusieurs types de cancers. Cependant, l'expression de PD-L1 n'est pas toujours corrélée avec la réponse clinique, ce qui limite son utilisation comme biomarqueur unique (64).

La charge mutationnelle tumorale (TMB) représente le nombre total de mutations présentes dans le génome tumoral. Un TMB élevé est associé à une meilleure réponse aux inhibiteurs de points de contrôle, car il peut augmenter la production de néoantigènes, stimulant ainsi la réponse immunitaire. La combinaison de l'expression

de PD-L1 et du TMB peut alors améliorer la prédition de la réponse aux traitements (65).

Des recherches récentes mettent en lumière le rôle crucial du microbiote intestinal dans l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses, notamment les traitements par ICI. Il a été démontré que la présence de certaines bactéries, telles que *Bifidobacterium* spp. et *Bacteroides fragilis*, favorise l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T CD8+ spécifiques des tumeurs (66). Cette activation immunitaire contribue à une meilleure infiltration des cellules immunitaires dans la tumeur, ce qui est caractéristique des tumeurs dites "hot", connues pour leur meilleure réponse à l'immunothérapie. À l'inverse, les tumeurs "cold", pauvres en infiltration lymphocytaire (TIL), sont souvent résistantes à ces traitements. Ainsi, la composition du microbiote pourrait jouer un rôle déterminant dans la conversion de tumeurs "cold" en "hot", en modulant l'environnement immunitaire tumoral (67).

De plus, l'usage d'antibiotiques peut perturber cet équilibre microbien, en éliminant des bactéries bénéfiques et en réduisant la réponse immunitaire antitumorale, ce qui peut compromettre l'efficacité des traitements. Il devient donc intéressant de prendre en compte l'état du microbiote intestinal lors de la planification thérapeutique. Des interventions diététiques telles que l'administration de probiotiques, prébiotiques ou l'adoption de régimes spécifiques pourraient représenter des stratégies prometteuses pour moduler le microbiote, renforcer l'immunité antitumorale et améliorer l'efficacité des immunothérapies, notamment en augmentant l'infiltration des TIL dans les tumeurs (66).

- Complexité de fabrication

La fabrication de thérapies personnalisées, telles que la thérapie CAR-T, est complexe et doit être adaptée à chaque patient. La complexité de la production et de l'administration de ces thérapies limite leur disponibilité et leur mise en œuvre à grande échelle. En 2025, une quarantaine de centres sont autorisés en France à utiliser des cellules CAR-T. La manipulation de ces cellules ainsi que leur administration exigent un haut niveau de compétence, réservées aux centres hospitaliers spécialisés qui répondent aux critères établis par les Autorités de Santé (46).

- Coût des immunothérapies

Des coûts élevés posent des défis financiers importants pour les systèmes de santé et les familles, et peuvent limiter l'accès à ces traitements pour certains patients. Keytruda® représente par exemple en France 5 294,08 € (TTC) à la dose recommandée en monothérapie de 200 mg toutes les 3 semaines, soit environ 95 000 euros par patient par an (68). Les CAR-T sont en particulier très couteuses. En 2022 en France, le prix de Kymriah® était de 298 622 € et celui de Yescarta® de 331 048 €, pour un coût de production variant entre 48 000 \$ et 106 000 \$ (69). De plus, le coût de la prise en charge ne comprend pas, en plus des médicaments : les soins de support, qui ont pour but de lutter contre les effets secondaires par exemple, et les suivis médicaux, essentiels pour surveiller les effets secondaires et l'efficacité du traitement (70).

En conclusion, l'immunothérapie représente une avancée majeure dans le traitement de divers cancers, offrant des avantages significatifs par rapport aux thérapies traditionnelles. Cependant, ses effets indésirables, son coût élevé et la variabilité des réponses des patients nécessitent des efforts continus en recherche et développement pour maximiser ses bénéfices et minimiser ses limitations. Il est donc important d'identifier avec précision les patients chez lesquels l'immunothérapie sera réellement efficace. Cette exigence s'inscrit dans une triple nécessité : éthique, afin d'optimiser la prise en charge en évitant d'exposer inutilement les patients à des effets secondaires potentiellement lourds ; économique, avec des prix des immunothérapies élevés dans un contexte de pression croissante sur les systèmes de santé et une chronicisation des traitements ; et scientifique, pour affiner les critères de sélection et développer des biomarqueurs prédictifs fiables, ouvrant la voie à une médecine plus personnalisée. Nous verrons comment les industriels peuvent jouer un rôle clé dans l'optimisation de ces défis, en s'appuyant sur les stratégies « Beyond the Pill ».

Partie 2 : Le parcours du patient traité par immunothérapie antitumorale

2.1. Le parcours patient

La Loi de modernisation du système de santé de 2016 vise à renforcer la prévention, améliorer l'accès aux soins et coordonner les parcours de santé. Elle introduit une approche centrée sur le patient, favorisant une prise en charge globale, continue et coordonnée entre les professionnels de santé (PDS) (71).

Le parcours patient désigne l'ensemble des étapes que traverse une personne malade dans le système de santé, depuis le dépistage ou le diagnostic jusqu'au suivi à long terme. Il englobe les soins médicaux, les interventions paramédicales, les services sociaux et le soutien psychologique : « *Un parcours s'entend comme la prise en charge globale, structurée et continue des patients, au plus près de chez eux. Ceci nécessite une évolution assez majeure de notre système de santé pour réunir prévention, soins, suivi médico-social voire social* » (71).

Le parcours patient a plusieurs objectifs (71):

- améliorer la coordination des soins, en assurant une communication fluide entre les différents PDS pour éviter les redondances et les ruptures de prise en charge. Cela permet également l'optimisation de l'utilisation des ressources en rationalisant les soins ;
- améliorer la qualité de vie avec la réduction des effets secondaires, la gestion des symptômes et un soutien psychologique.

Cette approche se base sur trois éléments principaux (71):

- le parcours de santé : ensemble des actions de prévention, de dépistage et d'éducation thérapeutique tout au long de la vie du patient, intégrant les aspects médicaux et sociaux ;
- le parcours de soins : séquence des soins et des traitements coordonnés pour un patient, impliquant les PDS de différents secteurs (médecine de ville, hôpital, soins de suite et de réadaptation) ;

- le parcours de vie : pris en compte des conditions de vie du patient, de son environnement social et de ses contraintes personnelles pour ajuster la prise en charge et les soins.

Ainsi, un parcours patient en oncologie comporte globalement les éléments suivants (72):

1- Dépistage et diagnostic

- Dépistage organisé ou individuel
- Diagnostic initial par le médecin traitant ou un spécialiste
- Confirmation par des examens complémentaires (biopsie, imagerie)

2- Annonce, plan de traitement et traitement

- Consultation d'annonce avec un oncologue
- Discussion sur les options thérapeutiques
- Élaboration d'un plan personnalisé de soins (PPS)
- Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, ou une combinaison de ces traitements ainsi que les soins de support pour les effets secondaires

3- Suivi et réadaptation

- Consultations régulières pour surveiller la réponse au traitement
- Réadaptation physique et psychologique
- Aide à la réinsertion professionnelle et sociale

Le parcours patient doit donc placer le patient au coeur de la stratégie et doit être personnalisé pour accompagner au mieux chaque patient (71). L'utilisation d'échelles d'évaluation de l'état clinique telle que l'échelle Karnofsky (73), l'échelle de l'OMS (74), de l'ESAS (75), de la dénutrition (76), et de la douleur (EVA) (77) peuvent faciliter le suivi des patients. Ainsi, l'élaboration de plans de gestion des effets secondaires spécifiques à chaque patient permet de minimiser les inconforts et améliorer la qualité de vie. Ces plans doivent être basés sur une compréhension approfondie des particularités individuelles, incluant leur état de santé général, le type de traitement reçu, et leurs préférences personnelles (78).

2.2. Les acteurs du parcours patient

2.2.1. Le patient acteur de sa santé : L'éducation thérapeutique du patient

Aujourd'hui, les patients sont de plus en plus acteurs de leur santé, représentant un changement majeur dans la relation soignant-soigné. En effet cette évolution transforme la posture du patient, qui n'est plus un simple bénéficiaire de soins, mais un partenaire dans la prise en charge. Il devient capable d'identifier ses besoins, de suivre ses traitements, et de prévenir certaines complications (Cf annexe 1) (79).

Dans ce contexte, les aidants conservent une place centrale : avec plus de 8 millions d'aidants en France, ils soutiennent le patient dans ses choix, l'aident à utiliser les outils numériques, et participent à la coordination des soins. Cette responsabilisation favorise alors leur autonomie, la confiance en soi et souvent une meilleure observance thérapeutique (80).

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une composante essentielle de la prise en charge des patients sous immunothérapie antitumorale. La complexité des traitements, de même que la gestion des EI justifient la mise en place d'une éducation thérapeutique du patient. Selon le rapport OMS-Europe de 1996, l'ETP « *vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* » (81).

Intégrée de manière permanente dans la prise en charge, l'ETP comprend des activités organisées pour informer les patients sur leur maladie, les soins, et les comportements liés à la santé. Celle-ci vise à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles en les rendant conscients de leur maladie, inclut l'auto-surveillance où les patients apprennent à surveiller leur état de santé, et l'ETP apprend aux patients à collaborer avec les soignants. Tous les patients atteints de maladies chroniques, quel que soit leur âge ou le stade de la maladie, peuvent bénéficier de l'ETP dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment de leur parcours de soins (81).

Les programmes d'ETP doivent rester flexibles pour s'adapter aux besoins éducatifs de chaque patient. Selon un guide méthodologique de la HAS, la démarche d'ETP s'articule en quatre étapes principales. Tout d'abord, il s'agit d'élaborer un diagnostic éducatif en identifiant les besoins et attentes du patient. Ensuite, un programme personnalisé est défini en formulant avec le patient les compétences à acquérir. La troisième étape consiste à planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP, qui peuvent être proposées sous forme de séances individuelles ou collectives selon les besoins du patient. Enfin, une évaluation individuelle est réalisée pour évaluer les acquis du patient et ajuster le programme éducatif en fonction des progrès et des besoins changeants (82).

Différentes phases de l'ETP peuvent être proposées (81):

- éducation thérapeutique initiale : axée sur les besoins immédiats du patient après le diagnostic, elle fournit les connaissances de base nécessaires pour comprendre la maladie et son traitement ;
- éducation thérapeutique de suivi régulier ou de renforcement : destinée à renforcer les connaissances et compétences acquises, cette phase permet de répondre aux questions et préoccupations postérieures à la phase initiale ;
- éducation thérapeutique de suivi approfondi ou de reprise : conçue pour les patients ayant des besoins éducatifs particuliers ou rencontrant des difficultés spécifiques dans la gestion de leur maladie, cette phase permet de revoir et d'approfondir certains aspects du traitement et de la gestion de la maladie.

Tous les PDS peuvent être impliqués et un programme structuré d'ETP nécessite souvent l'intervention de chacun d'entre eux, ainsi que la participation des patients et des associations dans la conception, la mise en œuvre et l'évaluation des programmes et séances d'ETP (82).

2.2.2.Les professionnels de santé

L'accompagnement des patients sous immunothérapie mobilise une équipe pluridisciplinaire. Le médecin oncologue est au cœur du dispositif, responsable de la prescription et du suivi du traitement.

Les infirmiers assurent l'administration des médicaments, surveillent les effets secondaires et participent à l'éducation thérapeutique. La mission des infirmiers coordinateurs dépasse l'administration des soins : ils assurent la continuité entre l'hôpital et la ville, facilitent la communication entre les acteurs du parcours de soins, et garantissent une prise en charge globale et personnalisée du patient. Ces infirmiers sont souvent les interlocuteurs privilégiés du patient, notamment dans les situations complexes ou lorsque plusieurs intervenants sont impliqués. Ils organisent les rendez-vous, veillent à la transmission des informations médicales, et s'assurent que les traitements et les suivis sont bien compris et respectés. Leur présence permet de fluidifier le parcours de soins, d'éviter les ruptures de prise en charge, et de renforcer le lien entre les structures hospitalières et les professionnels de ville. Ils jouent également un rôle clé dans l'éducation thérapeutique, la gestion des effets secondaires, et le soutien psychologique. En étant à l'écoute du patient et de ses besoins, ils contribuent à améliorer l'adhésion au traitement et la qualité de vie (83).

Les pharmaciens, hospitaliers ou d'officine, veillent à la bonne dispensation des traitements et informent les patients sur leur usage. D'autres PDS tel que le diététicien, le kinésithérapeute et le médecin généraliste accompagnent également le patient dans le suivi, la compréhension et la gestion de leur maladie (84).

2.2.3. Autres spécialistes impliqués dans les soins de support

- Psychologues spécialisés en oncologie

L'apport de la psycho-oncologie est essentiel pour offrir des soins psychologiques adaptés aux patients atteints de cancer. Cette discipline combine les connaissances en psychologie et en oncologie pour mieux comprendre et traiter les aspects émotionnels et comportementaux du cancer. Les psychologues, psychiatres et travailleurs sociaux jouent un rôle important en aidant à diagnostiquer les troubles mentaux, à fournir des traitements adaptés et à offrir un soutien continu. En effet, il est essentiel de considérer l'impact des traitements sur la santé mentale des patients. Les effets secondaires des traitements peuvent exacerber les problèmes de santé mentale, et un suivi psychologique permet de gérer les symptômes dépressifs ou anxieux (85).

- Spécialistes des approches complémentaires

Les thérapies complémentaires jouent un rôle de plus en plus important dans les soins de support oncologique. En France, entre 30 % et 60 % des patients atteints de cancer ont recours à ces thérapies, avec une majorité d'entre eux rapportant une amélioration de leur qualité de vie. Ces approches modérées, adaptées aux capacités et aux préférences du patient, incluant l'acupuncture, la méditation, le yoga, ou encore les massages, et visent à diminuer les symptômes tels que la fatigue, l'anxiété, les troubles du sommeil et améliorer la santé mentale et renforcer la résilience physique (86).

L'acupuncture, par exemple, est reconnue pour son efficacité dans la réduction des nausées et des vomissements post-chimiothérapie. La méditation et le yoga aident à réduire le stress et l'anxiété, améliorant ainsi le bien-être mental des patients. Les massages peuvent soulager les douleurs musculaires et améliorer la circulation sanguine, contribuant à une sensation générale de relaxation et de bien-être (86).

L'intégration de ces thérapies dans le plan de soins personnalisé est essentielle et les équipes médicales doivent donc être formées pour recommander ces thérapies de manière appropriée et assurer une coordination avec les praticiens de thérapies complémentaires, garantissant ainsi une approche cohérente et intégrée des soins.

2.2.4. Les associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle crucial dans l'accompagnement des personnes atteintes de cancer. Souvent créées par des anciens patients ou aidants, elles offrent des soins de support variés, aidant à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches. Le tableau 1 liste de façon non exhaustive des associations existantes et leurs contributions dans le domaine de la cancérologie.

Tableau 1 : Exemples d'associations de patients et leurs contributions en France

Nom	Description	Lien
Symbiose	A pour but d'améliorer la prise en charge des patientes atteintes de cancer. Offre ateliers, soins de support, activité physique adaptée, conseils financiers et juridiques (87).	https://association-symbiose.fr
Le 111 des Arts	Promeut l'art contemporain et organise des expositions-ventes d'œuvres d'art dont les bénéfices sont redistribués pour la recherche médicale sur les cancers et leucémies des enfants et adolescents (88).	https://les111desartsparis.fr
Rose UP	Accompagne les femmes touchées par le cancer avec un magazine d'information, des ateliers, et des espaces de rencontre. Milite pour une meilleure prise en charge des personnes atteintes de cancer (89).	https://www.rose-up.fr/
ImagYn	Se concentre sur les jeunes adultes atteints de cancers gynécologiques. Offre soutien psychologique, activités sportives et ateliers de nutrition (90).	https://www.imagyn.org
La Ligue contre le Cancer	Propose un large éventail de services, y compris groupes de soutien, activités physiques adaptées et consultations de soutien psychologique (91).	https://www.ligue-cancer.net/
ELLyE	Offre informations, conseils et services de soutien pour les patients atteints de lymphomes, leucémie lymphoïde chronique ou maladie de Waldenström (92).	https://www.francelymphomeespoir.fr
L'AF3M	Soutient les patients atteints de myélome multiple avec informations, groupes de soutien et conseils pratiques (93).	https://www.af3m.org/
Cancer Support France	Offre services de soutien aux anglophones vivant en France et touchés par le cancer (94).	https://cancersupportfrance.org/

Jeune & Rose	Se concentre sur les jeunes femmes atteintes de cancer du sein, offrant des ressources et des activités adaptées (95).	https://www.jeuneetrose.fr/
Étincelle	A pour objectif d'améliorer la qualité de vie des femmes pendant et après la maladie, grâce à une écoute attentive et un accompagnement personnalisé à travers une multitude d'ateliers, allant de la psycho et de la sexo-oncologie en passant par les ateliers perruques et le tatouage médical, les massages bien-être, la réflexologie, la salsa, l'hypnose, la sophrologie, le yoga, l'art-thérapie – jusqu'à l'aide au retour à l'emploi et à la formation aux technologies numériques (96).	https://www.etin celle.asso.fr/

- Étincelle

J'ai pu durant ma 6^e année de Pharmacie à l'ESCP interviewer Madame Catherine Adler, psychologue et présidente de l'association Étincelle.



Étincelle a ouvert la voie des soins de support dès 2004 à plus de 3 000 femmes atteintes de tous types de cancers. L'association est également destinée aux aidants et met à disposition une 30aine d'ateliers et de soins de supports. Selon madame Adler, les ateliers apportent du bien-être aux patientes, adoucissent les EI des traitements et de la maladie, et permettent une sociabilisation entre personnes vivant les mêmes difficultés. La psychologue explique également que, selon elle, l'accompagnement des patientes est aussi important après que pendant la maladie et le traitement. Pour vivre, l'association est proactive dans la recherche et réalisation de nombreux partenariats, en présentant des projets à des entreprises pharmaceutiques (97).

Lien du podcast : <https://open.spotify.com/episode/5sqPOvWvYARaQe68k9F7kd>

2.2.5. Les patients-experts

Il n'existe pas de définition officielle du patient-expert en France. En effet celle-ci varie selon les domaines d'expertise, les fonctions et les circonstances. La notion a été introduite grâce à l'alliance européenne des associations de patients atteints de maladies rares (EURORDIS) et de l'EMA. Un consensus existe toutefois sur la signification du terme : « *un patient-expert est une personne atteinte d'une maladie chronique qui a développé une connaissance fine de sa maladie et dispose d'une expertise dans le vécu quotidien de cette pathologie ou limitation physique* » (98).

L'objectif principal du patient-expert est d'être un « pair aidant », mais il peut également porter la voix des patients. Être malade (ou parent de malade) est nécessaire mais pas suffisant pour devenir patient-expert. Ce rôle exige un savoir-être et une formation continue. Le patient-expert approfondit ses connaissances, capitalise sur son expérience et celle des autres patients pour collaborer avec les PDS, les chercheurs et les institutions, mais aussi pour aider les autres patients. Les compétences d'un patient-expert sont diverses (médico-scientifique, médico-social, accompagnement...) (98).

En réponse au besoin croissant d'apprendre et de comprendre des patients et à leur désir de s'exprimer, des formations diplômantes ont été créées pour leur permettre de devenir des « patients experts ». Un certain nombre d'universités proposent de transformer l'expérience des patients en expertise, comme l'Université des patients de La Sorbonne. De cette manière, les patients deviennent de plus en plus actifs et engagés (99).

Les rôles assignés aux patients-experts sont divers (98):

- rôle d'aidant/émulateur : partages d'expériences directes avec les malades et leurs proches (en digital ou en présentiel) ;
- rôle de formateur : co-construction de programmes d'éducation thérapeutique, animation d'ateliers avec les soignants, vulgarisation des informations médico-scientifiques, témoignages lors de formations médicales ou paramédicales, colloques médicaux ou scientifiques ;

- rôle pour diverses instances publiques ou apparentées : participation à des regroupements de malades-experts recensés à l'EMA, la Haute Autorité de Santé (HAS) et autres.

Les patients-experts jouent donc un rôle de plus en plus important, de la recherche à la prise en charge médicale et sociale, en passant par l'accompagnement des malades dans leur parcours de santé et leur trajectoire de vie.

2.3. Rôle crucial de la communication soignant/patient dans la mise en œuvre du parcours patient

Une communication ouverte et transparente est essentielle pour établir une relation de confiance entre les patients et les soignants. Cela permet aux patients de partager leurs préoccupations et aux soignants d'ajuster la prise en charge en conséquence. La communication bidirectionnelle renforce l'autonomie des patients et les rend actifs dans leur parcours de soins (100).

Parmi les freins à une bonne compréhension des patients, on retrouve l'émotion du patient, sa maladie, une connaissance limitée des termes médicaux et des variations socio-culturelles. Une communication efficace permet de clarifier les informations sur le traitement. Les patients doivent comprendre les mécanismes d'action de leur traitement, les résultats attendus et les effets secondaires potentiels. Par exemple, un patient peut vouloir discuter des effets à long terme de l'immunothérapie sur sa qualité de vie (101).

Les PDS peuvent utiliser des outils comme le SAED (Situation, Antécédents, Evaluation, Demande) pour structurer et standardiser la communication afin de prévenir les erreurs et améliorer la sécurité des soins. De plus, l'outil FAIRE DIRE, qui consiste à demander au patient de reformuler les informations reçues, permet de s'assurer que celles-ci sont bien comprises (101).

Afin d'impliquer autant que possible un patient dans les décisions concernant leur traitement, un médecin peut, par exemple, discuter des différentes options de traitement avec lui et l'aider à choisir celle qui correspond le mieux à ses besoins et à ses préférences. Selon la HAS, “*la décision médicale partagée correspond à l'un des*

modèles de décision médicale qui décrit deux étapes clés de la relation entre un professionnel de santé et un patient que sont l'échange d'informations et la délibération en vue d'une prise de décision acceptée d'un commun accord concernant la santé individuelle d'un patient ». Cette approche permet aux patients de mieux comprendre l'importance de suivre leur traitement et de surmonter les obstacles à l'adhésion (102).

L'élaboration de plans de gestion des effets secondaires spécifiques à chaque patient permet de minimiser les inconforts et améliorer la qualité de vie. Ces plans doivent être basés sur une compréhension approfondie des particularités individuelles de chaque patient, incluant leur état de santé général, le type de traitement reçu, et leurs préférences personnelles. Le concept de « Patient reported outcome » (PRO), ou « résultat rapporté par les patients » à l'aide de questionnaires est ainsi devenu un élément important dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques en immunothérapie antitumorale et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients (78). Également, organiser des consultations régulières permet de discuter en profondeur des effets secondaires rencontrés et du bien-être global du patient. Ces consultations offrent l'opportunité de réajuster les traitements et les plans de gestion des effets secondaires en fonction des besoins actuels du patient (103).

2.4. Un rôle à jouer pour l'industriel dans le parcours patient

Dans le domaine particulièrement dynamique de l'immuno-oncologie, la formation continue et l'accès à une information actualisée sont cruciaux, tant pour les PDS que pour les patients. Les immunothérapies antitumorales, bien qu'efficaces, sont associées à des complications spécifiques qui nécessitent un suivi rigoureux et une gestion proactive, souvent impliquant plusieurs spécialités médicales (60).

Chaque patient présente des caractéristiques uniques (génomiques, immunologiques, cliniques), rendant complexe l'identification et le suivi des traitements les plus appropriés. Cela souligne le besoin d'outils spécifiques, notamment pour le traitement des données, l'identification de biomarqueurs et la sélection des patients (104). Le suivi prolongé et la gestion des effets secondaires tardifs nécessitent des ressources adéquates, des protocoles clairs, et une formation adaptée des PDS pour garantir un suivi cohérent, auxquels l'industriel peut contribuer.

Un autre défi consiste à rendre les traitements d'immunothérapies compréhensibles pour les patients et d'améliorer l'observance des traitements, ce qui nécessite une éducation thérapeutique approfondie. Les patients peuvent être dépassés par la quantité d'informations nécessaires pour gérer leur traitement (101). Par ailleurs, les patients sous immunothérapie sont désormais considérés comme des patients chroniques, en raison de la durée prolongée des traitements, du suivi à long terme et de la gestion continue des effets secondaires (78). Cette chronicisation impose une approche durable, personnalisée et multidimensionnelle. Les PDS doivent trouver un équilibre entre : fournir suffisamment d'informations pour des décisions éclairées et éviter de démoraliser les patients (100). L'industriel peut contribuer à lever ces freins en soutenant le développement d'outils de communication, de formation et d'information, facilitant l'éducation thérapeutique et l'observance des traitements.

Afin d'assurer la continuité des soins, une collaboration étroite entre : cliniciens, chercheurs, industriels, patients et décideurs politiques est indispensable. Ces collaborations restent parfois insuffisantes, entraînant une fragmentation dans la mise en œuvre du parcours patient, qui peut nuire à la qualité des soins apportés aux patients. L'amélioration de la communication interdisciplinaire et l'adoption de systèmes de gestion des informations partagées peuvent aider à surmonter ces défis (105).

Dans ce contexte de transformation du parcours de soins, où les défis sont nombreux et les besoins des patients de plus en plus complexes, l'industriel a donc un rôle clé à jouer dans l'amélioration de l'accompagnement des patients sous immunothérapie antitumorale. Cela passe par le développement des stratégies « Beyond the Pill ».

Partie 3 : Place de l'industriel dans l'accompagnement des patients sous immunothérapie antitumorale : développement des stratégies « Beyond the Pill »

Les stratégies « Beyond the Pill » désignent l'ensemble des solutions développées par les laboratoires pharmaceutiques en complément des traitements médicamenteux. Elles visent à améliorer la prise en charge globale des patients, à renforcer l'efficacité thérapeutique, à fluidifier la communication entre les patients et les professionnels de santé, tout en apportant une valeur ajoutée différenciante dans un environnement concurrentiel de plus en plus exigeant (3).

Ces approches s'inscrivent dans une logique de transformation du modèle pharmaceutique traditionnel, qui ne se limite plus à la seule fourniture de médicaments, mais tend vers un système intégré de services autour du médicament, qualifié de « système produit-service » (106).

Initialement motivées par des contraintes économiques, telles que la pression sur les prix, la montée des biosimilaires ou encore les exigences croissantes des autorités de santé, ces stratégies répondent aujourd'hui à une ambition plus large : optimiser les parcours de soins, améliorer l'observance, réduire les effets indésirables et donc, contribuer à une meilleure efficacité clinique des traitements. Elles s'adressent à deux cibles principales avec qui les industriels vont communiquer : les professionnels de santé et les patients/aidants (107).

3.1. Evolution des stratégies de communication des industriels auprès du professionnel de santé et du grand public

La communication occupe une place centrale dans la stratégie des laboratoires pharmaceutiques. Elle ne se limite plus à la seule promotion des produits, mais joue un rôle croissant dans l'information et la formation des professionnels de santé, ainsi que dans la sensibilisation du grand public (107).

Pour présenter leurs innovations et services, les laboratoires pharmaceutiques développent alors deux types de communication principales : la communication promotionnelle et la communication environnement. Historiquement centrée sur la communication promotionnelle, l'industrie pharmaceutique évolue aujourd'hui vers une approche plus globale, où la communication environnement prend une importance stratégique, notamment dans le cadre des stratégies « Beyond the Pill » qui placent le patient au cœur du dispositif (107).

La communication promotionnelle est définie par le Code de la santé publique comme « *toute forme d'information [...] qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments* ». Elle vise à informer les PDS des caractéristiques des nouveaux traitements et des innovations thérapeutiques, et joue un rôle essentiel dans la diffusion des connaissances et la sensibilisation aux avancées médicales (108).

La communication environnement ne mentionne pas de médicament et se concentre sur la compréhension des pathologies, leur prévention, ainsi que l'accompagnement des patients. Les campagnes mettent en avant des informations sur la gestion des maladies, la gestion des effets secondaires des traitements, et les services de soutien disponibles pour les patients. Cette approche vise à améliorer la compréhension et l'engagement des patients dans leur parcours de soins (109).

3.1.1. La communication promotionnelle

3.1.1.1. La réglementation des documents promotionnels

La communication promotionnelle vise à mettre en avant les médicaments, et doit respecter les règles strictes définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les campagnes promotionnelles peuvent inclure des conférences, des publications scientifiques, des brochures informatives et des publicités ciblées (110).

Trois principes régissent cette communication (110) :

- le respect de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : le médicament doit être présenté conformément aux indications approuvées par l'ANSM ;

- la présentation objective du médicament : les informations doivent être factuelles et basées sur des données cliniques vérifiées ;
- une publicité non trompeuse : la communication ne doit pas induire en erreur ni porter atteinte à la santé publique.

En France, la publicité grand public pour les médicaments remboursés par la sécurité sociale est interdite. Seuls les PDS peuvent recevoir de telles informations, sous réserve qu'elles aient été préalablement contrôlées par les autorités de santé. Les contrôles ont lieu quatre fois par an, et en dehors de ces périodes, il est interdit de lancer la diffusion de nouveaux documents promotionnels pour les PDS (110).

Le visiteur médical fait le lien avec les PDS amenés à prescrire des médicaments. Sa mission est d'informer ces derniers sur les produits dont il assure la promotion. Dans le cadre des contrôles fréquent de l'ANSM au sein des laboratoires, les visiteurs médicaux sont audités annuellement par tirage au sort. Ces contrôles ont pour but de vérifier le respect par les laboratoires du cadre réglementaire dans lequel ils travaillent (111). Ils assurent que les équipes terrains aient à leur disposition des documents promotionnels à jour et que les documents obsolètes soient systématiquement détruits. En effet, les laboratoires disposent d'un délai d'un an pour mettre à jour leur documents promotionnels lorsqu'une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit survient (112).

3.1.1.2. La création des documents promotionnels

Les documents promotionnels ont généralement comme fonction principale de regrouper l'ensemble des études cliniques et indications du médicament. Leur élaboration repose sur une collaboration étroite entre l'équipe marketing, les agences créatives missionnées pour la réalisation des documents, mais également les équipes de la validation médicale qui ont pour mission d'approuver le contenu du document afin de s'assurer que celui-ci soit conforme aux exigences de l'ANSM. Ces matériaux peuvent être développés avec un focus par produit, par portefeuille de produits, par indications, ou également par type de PDS. Divers matériels peuvent donc être créés pour un seul médicament : des documents papier (brochures, cartes A5, posters...), des diapositives, des courriers électroniques, des pages de publicités d'articles ou

sites spécialisés destinées aux PDS, ou bien encore des e-ADVs (aide de visite électronique).

Ces documents doivent présenter les caractéristiques du médicament : dénomination, forme pharmaceutique, classement pharmacothérapeutique, composition, indications, prix et remboursement, posologie, mode d'administration, contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi, et effets indésirables. En effet, la présentation auprès du médecin doit être transparente afin que celui-ci puisse avoir toutes les clés afin de se faire son propre avis sur le médicament (110).

Dans certains cas tel que l'immunothérapie antitumorale, les documents promotionnels doivent obligatoirement contenir des informations sur la tolérance générale du médicament. Ces informations incluent des données sur les EI, la gestion de ces effets, et la réponse des patients au traitement. En effet, une grande partie des immunothérapies antitumorales font l'objet de Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR), qui sont un ensemble de règles destinées à améliorer la connaissance des patients et des PDS sur les signes et les symptômes pertinents et permettant la détection/identification précoce des potentiels effets indésirables d'origines immunologiques ou liés à la perfusion. Ces mesures peuvent inclure des lettres aux professionnels de santé, des documents d'information pour les PDS et les patients, et des programmes de prévention des grossesses (113).

3.1.1.3. La mise à disposition des documents promotionnels

Les documents promotionnels peuvent être diffusés aux PDS via les visites médicales, des réunions professionnelles ou des congrès.

La visite médicale permet de maintenir un lien entre le laboratoire pharmaceutique et le prescripteur. Le visiteur médical rencontre les PDS pour leur présenter le médicament mais aussi le contexte associé (les études cliniques, les points différenciants tel que la posologie, les effets indésirables, le prix...), avec pour objectif que le médecin prescrive le médicament en veillant à son bon usage (111).

Les réunions professionnelles (RP) sont à l'initiative du visiteur médical qui invite un panel de PDS à une soirée ou déjeuner. Elles sont parfois dirigées par un médecin qui

présente alors un sujet de son choix en lien avec l'actualité du médicament et qui est susceptible d'intéresser l'ensemble des professionnels présents. Ces RP contribuent à faire la promotion du médicament, mais montrent aussi l'engagement du laboratoire sur un sujet ou une pathologie qui est évoqué. Afin que ces RP soient organisées le plus facilement possible pour les visiteurs médicaux, le laboratoire pharmaceutique met à leur disposition une série d'outils qu'ils peuvent utiliser pendant et pour organiser ces réunions.

Les congrès offrent une opportunité intéressante pour les industriels de renforcer leur visibilité et assurer leur notoriété en se positionnant comme des acteurs incontournables du domaine ou de l'indication thérapeutique en question. Ils permettent aux industriels d'établir des collaborations avec des leaders d'opinion clé qui sont en général des experts et des médecins spécialistes reconnus, ou d'établir des collaborations avec d'autres acteurs de la santé, tout en recueillant des retours immédiats sur les médicaments ou services proposés. Les industriels y dévoilent souvent les résultats d'études cliniques. L'ESMO (European Society for Medical Oncology), le SITC (Society for immunotherapy of cancer) et l'ASCO (American Society of clinical Oncology) sont trois des plus gros congrès annuels internationaux en immuno-oncologie.

3.1.1.4. Limites de la communication promotionnelle

Dans un environnement promotionnel très réglementé pour les médicaments, il est presque impossible d'être différent d'un concurrent sur ce terrain. En effet, les documents promotionnels classiques ont de moins en moins d'impact direct sur les décisions de prescription des PDS. Bien que les résultats des études cliniques demeurent un critère fondamental, d'autres facteurs jouent un rôle croissant dans le choix des traitements. Parmi eux, l'image du laboratoire et son engagement visible dans un domaine thérapeutique spécifique deviennent déterminants. Les campagnes environnements et offres de services renforcent la crédibilité du laboratoire et c'est la cohérence entre les valeurs affichées par le laboratoire et les attentes des praticiens qui peut orienter les choix thérapeutiques (114). La communication environnement et les offres de service constituent une nouvelle approche pour les industriels pharmaceutiques pour se différencier de la concurrence, avec une approche de plus en plus technologique et digitale (115).

3.1.2. La communication environnement

Les documents environnements sont destinés au grand public, et ne peuvent en aucun cas faire mention du médicament (109). Les laboratoires développent de plus en plus de campagnes à destination des patients afin de les sensibiliser aux facteurs de risques des pathologies, les effets indésirables, le mauvais usage ou le surdosage des médicaments. Ces outils patients permettent ainsi d'améliorer l'observance et la compréhension du patient et donc d'augmenter l'efficacité du traitement. Les initiatives « environnement » s'avèrent très efficaces pour engager le dialogue avec les PDS. Elles permettent d'offrir un accompagnement à la fois différenciant et complémentaire, au service des PDS comme des patients (116).

Différents types de documents peuvent être utilisés dans ces campagnes.

- Brochures éducatives : elles fournissent des informations claires sur les facteurs de risque, les symptômes et les mesures de prévention des maladies. Elles peuvent être générales, par exemple une brochure sur la gestion des effets indésirables, ou plus ciblées en mettant en lumière l'intérêt de thérapies complémentaires telles que l'acupuncture, une alimentation adaptée ou l'activité physique.
- Guides patients : Plus long que les brochures, ces documents détaillés sont souvent utilisés pour fournir des informations approfondies sur les traitements immuno-oncologiques. Ces guides peuvent inclure des sections sur la gestion des effets secondaires nécessitant d'être signalés au médecin, des conseils de style de vie et des contacts d'urgence.

La figure 14 est un exemple de guide patient suivant un traitement d'immunothérapie contre le cancer du poumon. Ce guide, élaboré avec la participation d'oncologues et pneumologues, a pour objectif d'accompagner les patients tout au long de leur parcours de soins. Le texte doit être rédigé dans un style clair et vulgarisé, adapté au grand public. Le document est commandable par les PDS sur le site de l'industriel, dans le but de le donner au patient au début de sa prise en charge. Le carnet commence par une fiche permettant au patient de savoir qui contacter en cas de questions. Ensuite est expliqué ce qu'est le cancer du poumon et le fonctionnement de l'immunothérapie. Il décrit également le déroulement pratique du traitement, informe sur les effets secondaires potentiels,

leur reconnaissance et les conduites à tenir. Un paragraphe est porté sur les soins de support, englobant la prise en charge de la douleur, le soutien psychologique, l'accompagnement social, la nutrition, l'activité physique adaptée et la gestion de la fatigue. Enfin, le guide explique la nécessité d'une communication fluide entre le patient et l'ensemble de ses soignants, et a un espace de note pour permettre au patient d'écrire ses questions et ses observations personnelles (Figure 14), (117).

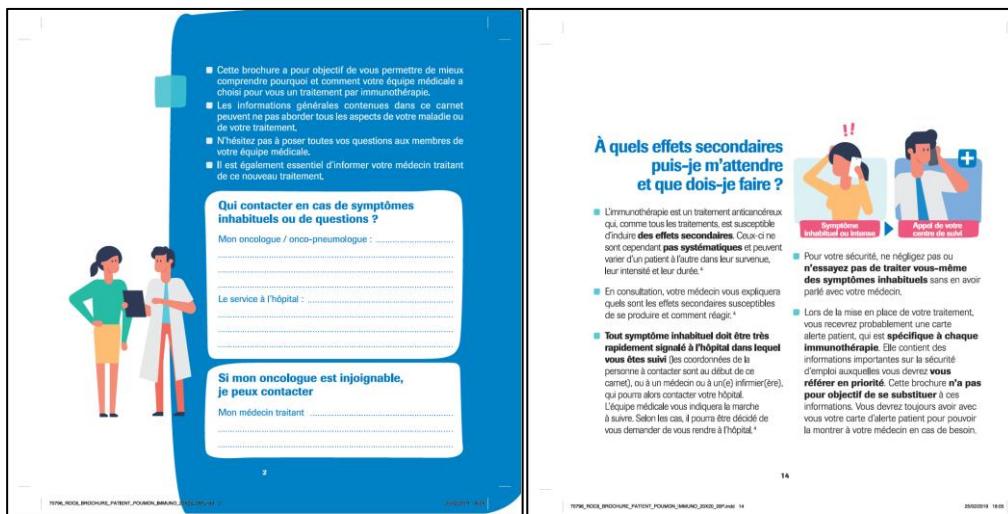


Figure 14 : Exemple de guide patient – Page 2 et 14 du guide Cancer du poumon : et si on parlait de l'immunothérapie ? (adaptée de (117))

- Vidéos éducatives : elles peuvent être partagées sur les réseaux sociaux ou sur les sites web des industriels. Elles peuvent montrer des témoignages de patients, des interviews de médecins ou des animations expliquant une maladie, la production des anticorps monoclonaux, leurs mécanismes d'action et les résultats des études clinique.
 - Affiches et flyers : ces supports visuels sont souvent utilisés dans les salles d'attente des hôpitaux et des cliniques pour sensibiliser les patients aux traitements immuno-oncologiques. Par exemple, une affiche sur l'immunothérapie peut inclure des informations sur les types de traitement et le rôle du système immunitaire, ainsi que des conseils sur la gestion des effets secondaires. Les flyers peuvent être distribués aux patients lors d'événements ou de journées de sensibilisation.
- La figure 15 a pour objectif d'aider le patient à comprendre comment fonctionne l'immunothérapie dans le traitement du cancer. L'affiche résume visuellement la place de l'immunothérapie dans la prise en charge thérapeutique, ainsi que le rôle du système immunitaire. Elle montre ensuite comment l'immunothérapie permet

l'élimination des cellules cancéreuses tout en préservant les cellules saines, et souligne les progrès réalisés et le potentiel de ces traitements à améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Ce message est encourageant et peut contribuer à réduire l'anxiété des patients face à leur traitement. L'objectif est d'éviter les termes scientifiques complexes pour faciliter la compréhension pour les patients et leurs proches. Les schémas et pictogrammes sont simples, colorés, et facilement interprétables. Ils permettent de visualiser les interactions entre les cellules et les traitements et facilitent la lecture (Figure 15), (118).

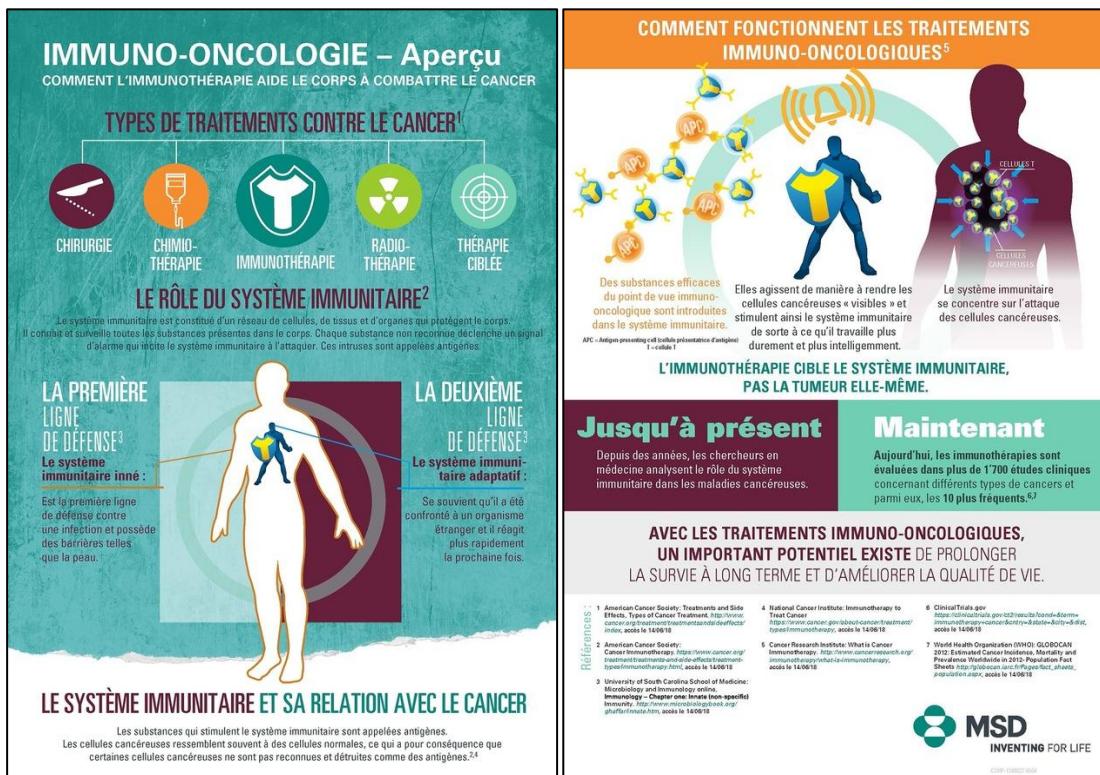


Figure 15 : Exemple d'affiche patient en immuno-oncologie (adaptée de (118))

- Echelles d'évaluation des états cliniques, de la dénutrition, de la douleur et de l'extension tumorale : l'industriel peut mettre à disposition des versions de ces échelles, avec par exemple un format « poche » synthétique, pratique d'utilisation, facilitant le travail du soignant et aidant donc à une la meilleure prise en charge du patient possible (119).

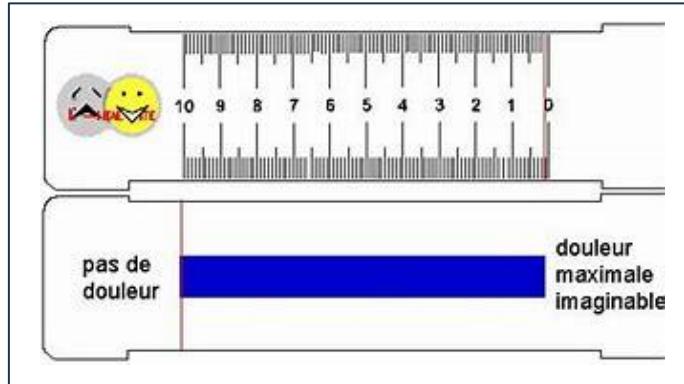


Figure 16 : Exemple d'échelle d'évaluation de la douleur (119)

- Cartes de signalement patient : ces cartes, que les patients doivent garder sur eux, indiquent qu'ils sont sous traitement et fournissent des informations cruciales en cas d'urgence ou d'hospitalisation (traitements en cours, EI potentiels...) (120).

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Version 3 - Février 2023
Diffusé sous l'autorité de l'ANSM
Veiller à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit YESCARTA®, notamment la Notice et la Brochure à destination des professionnels de santé. Pour obtenir ces documents, contacter le département d'information médicale de Gilead.
Téléphone 8000 45 04 60 ou 01 46 09 40 00 - Email : FMMed_info@Gilead.com
0-23/01/24 - Février 2023

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. C'est également aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement-social-sante.gouv.fr>. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, veuillez consulter le site de l'Afssaps : <https://afssaps.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à faire davantage d'informations sur la sécurité du Médicament.

La Société Européenne de Greffe de modèle (EBMT) tient un registre pour le suivi des patients traités par YESCARTA®. Pour plus d'informations, vous pouvez contacter l'EBMT ou le LYSARC par email : registrehelpdesk@ebmt.org ou contact@lysarc.org.

YESCARTA®, le logo YESCARTA®, Kite et le logo Kite sont des marques déposées de Kite Pharma, Inc. GILEAD est une marque déposée de Gilead Sciences, Inc.

GILEAD | Kite

COORDONNÉES DE MON HÉMATOLOGUE ET DATE DE LA PERFUSION

Nom de l'hématologue : _____ Produit perfusé : YESCARTA®
Numéro de téléphone : _____ Numéro de lot du produit : _____
Numéro de téléphone en dehors des heures de consultation (numéro d'urgence) : _____ Date de la perfusion : _____
Mon nom et numéro de téléphone : _____

RAPPELS IMPORTANTS POUR LES PATIENTS

Si vous présentez de la fièvre, des nausées sévères, des vomissements, des diarrhées, de la fatigue ou si tout autre nouveau symptôme apparaît, en particulier l'un des signes mentionnés sur cette carte, prévenez immédiatement votre équipe soignante ou tout professionnel de santé disponible.

Ne traitez aucun de ces signes avec des médicaments (incluant ceux disponibles sans ordonnance ou des compléments à base de plantes/alimentaires) sans l'autorisation préalable de votre professionnel de santé.

INFORMATIONS IMPORTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ (suite)

Évaluez le patient à la recherche de signes ou symptômes de syndrome de relargage cytokinique et d'effets indésirables neurologiques.

Consultez la Brochure à destination des professionnels de santé sur la façon de prendre en charge le syndrome de relargage cytokinique et les effets indésirables neurologiques.

Contactez immédiatement le médecin hématologue du patient pour plus d'informations.

CARTE D'ALERTE PATIENT

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Emportez cette carte avec vous si vous êtes hospitalisé(e) ou si vous consultez un médecin autre que votre hématologue.

Assurez-vous d'informer tous les professionnels de santé que vous consultez que vous êtes traité(e) avec une immunothérapie constituée de cellules T autologues et MONTRÉZ-LEUR CETTE CARTE.

RAPPELS IMPORTANTS POUR LES PATIENTS (suite)

YESCARTA® peut provoquer des effets indésirables graves dans différentes parties de votre corps. Ces symptômes peuvent mettre en jeu le pronostic vital, voire même être fataux, et doivent être immédiatement pris en charge.

Des symptômes qui paraissent légers peuvent rapidement s'aggraver. Les symptômes peuvent être retardés et survenir plusieurs semaines après la perfusion.

Appelez votre professionnel de santé dès que vous constatez l'un de ces symptômes

Effets indésirables neurologiques	Syndrome de relargage cytokinique
▪ Confusion	▪ Fièvre (par ex. température supérieure à 38 °C)
▪ Difficulté d'élocution	▪ Fatigue extrême
▪ Difficulté de compréhension	▪ Difficulté à respirer
▪ Tremblements (bras ou parties du corps qui tremblent)	▪ Volume urinaire faible
▪ Agitation	▪ Nausées
▪ Somnolence accrue	▪ Vomissements
▪ Sensation de vertiges	▪ Diarrhée
	▪ Battements de cœur rapides ou irréguliers

Figure 17 : Exemple de carte d'alerte patient pour les patients ayant reçus Yescarta® (adaptée de (120))

L'ensemble de ces documents et actions participent donc à améliorer la communication entre les patients et soignants, et renforce donc l'autonomie des patients en les rendant actifs dans leur parcours de soins.

3.2. Les offres de services

Les offres de services englobent une gamme de prestations destinées à améliorer l'expérience des patients et des PDS. Ces offres vont au-delà de la simple communication et ont pour objectif de renforcer l'adhésion au traitement, optimiser les résultats thérapeutiques et faciliter la gestion des cancers. Cette stratégie vise à créer une valeur ajoutée significative à l'offre thérapeutique. Elle contribue également à renforcer la collaboration entre les différents acteurs du parcours de soins (3).

Les offres servicielles peuvent inclure (3) :

- des outils d'éducation et d'information pour les patients et les PDS ;
- des dispositifs de suivi de l'observance thérapeutique et de la détection précoce des effets indésirables (voir partie 3.4) ;
- des services d'assistance personnalisée, en présentiel ou à distance (voir partie 3.4).

L'objectif est double : accompagner les patients tout au long de leur parcours de soins, et soutenir les professionnels dans leur pratique quotidienne grâce à des ressources concrètes et adaptées.

3.2.1. Exemple de services non digitaux

Des sessions de formation en présentiel ou à distance pour les PDS peuvent être organisées afin de répondre aux besoins des patients par le biais de la formation continue des PDS (106).

- Les ateliers de communication se concentrent sur l'amélioration des compétences en communication des PDS, tant avec les patients qu'avec leurs collègues. Ils peuvent inclure pour les pharmaciens des jeux de rôle, des simulations de situations difficiles en officine, et des techniques pour améliorer l'écoute active et l'empathie.

- Les ateliers spécifiques sur la gestion de la douleur offrent des formations sur les différentes méthodes de gestion de la douleur, y compris les approches pharmacologiques et non pharmacologiques. Elles peuvent inclure des démonstrations pratiques et des études de cas.
- Les ateliers de soins palliatifs fournissent des compétences spécifiques pour la prise en charge des patients en fin de vie, en mettant l'accent sur le confort, la dignité, et le soutien émotionnel.

3.2.2. La place des sites internet

On peut considérer les sites internet mis en place par les industriels pharmaceutique comme dépassant la simple communication promotionnelle ou environnement, apportant un service complet et clé en main.

- Les sites internet destinés aux PDS

Les sections dédiées aux PDS permettent d'accéder à des infos détaillées sur les pathologies, à des fiches posologiques à jour, ainsi qu'à des rappels sur les médicaments et les indications thérapeutiques. Ces sites peuvent proposer également de rechercher des essais cliniques et le portefeuille thérapeutique de l'industriel, poser des questions et prendre rendez-vous, assister à des évènements digitaux et consulter des vidéos en direct et à la demande, couvrant les dernières avancées scientifiques.

- Les sites internet destinés au grand public

Avec le développement des technologies de l'information et de la communication, l'accès à l'information par le biais de la digitalisation, d'internet et des réseaux sociaux est devenu beaucoup plus facile. 68% des patients interrogés durant une enquête IPSOS en 2016 consultaient internet pour trouver des informations médicales. Cet accès facilité à l'information peut permettre aux patients d'acquérir davantage de connaissances sur leur maladie et d'échanger et de partager leurs expériences avec d'autres patients. Malheureusement, certaines informations ne sont pas toujours correctes ou difficile d'accès (121). Des sites internet développés par des industriels permettent alors aux patients et aux aidants d'accéder à des informations fiables et adaptées à leur niveau de connaissances. Le site MSD Manuels est un exemple de plateforme fournissant des informations médicales claires et accessibles aux patients.

Le site offre des descriptions détaillées des pathologies, des symptômes, des diagnostics et des options de prise en charge thérapeutique. Les informations sont présentées avec un vocabulaire adapté pour le grand public, permettant aux patients de mieux comprendre leur pathologie et les soins nécessaires (122).

La figure 18, extraite du Manuel MSD présente une fiche sur l'immunothérapie antitumorale destinée au grand public. Elle présente une structure claire et une approche neutre, sans nom de spécialité. Le contenu de ces fiches doit toujours être validé en amont par l'équipe médicale et référencé. Ici l'article est signé par un expert médical, Robert Peter Gale, MD, PhD, et la date de vérification ou de révision (juillet 2024) est indiquée, renforçant ainsi la crédibilité et la fiabilité de l'information (Figure 18), (123).

The screenshot shows a web page from the 'LE MANUEL MSD Version pour le grand public'. At the top, there's a navigation bar with links for 'SUJETS MÉDICAUX', 'VIVRE EN BONNE SANTÉ', 'SYMPTÔMES', 'URGENCES', and 'RESSOURCES'. Below the navigation, the main content area has a dark header with the title 'Immunothérapie anticancéreuse'. To the right of the title is a button labeled 'AFFICHER LA VERSION PROFESSIONNELLE'. The main text area starts with a paragraph by 'Robert Peter Gale, MD, PhD, DSC(hc), Imperial College London' (verified/revised July 2024). It explains that immunotherapy stimulates the immune system to fight cancer. The text then describes different types of immunotherapy treatments, mentioning the National Cancer Institute and specific monoclonal antibodies like trastuzumab. On the left side, there's a sidebar titled 'AUTRES SUJETS DANS CE CHAPITRE' containing a list of related topics such as prevention, principles of cancer treatment, surgery, radiotherapy, chemotherapy, side effects, and various cancer treatments.

Figure 18 : Exemple de fiche internet pour le grand-public sur l'immunothérapie anticancéreuse, Manuel MSD (123)

Le site propose également des brochures téléchargeables et imprimables sur les traitements et informations médicales, ainsi que des vidéos explicatives, des quiz pour tester ses connaissances ainsi que des représentations anatomiques en 3D des pathologies. Ces ressources multimédias enrichissent l'expérience des utilisateurs en fournissant des informations visuelles et interactives (122).

Cet exemple illustre comment une plateforme en ligne peut fournir des informations médicales complètes et accessibles, tout en offrant des ressources pratiques aux

patients. En combinant contenu numérique et imprimable, il répond aux besoins variés des utilisateurs et contribue à améliorer leur compréhension et leur gestion des pathologies.

3.2.3. La place des jeux sérieux

Les jeux sérieux sont des jeux permettant de transformer des moments de vie anxiogènes en expériences engageantes et pédagogiques pour les patients. Dans le domaine de l'oncologie, ils sont utilisés pour les aider à mieux comprendre leur maladie, les mécanismes des traitements d'immunothérapie, et les effets secondaires potentiels (124).

- Le jeu Re-Mission, développé par HopeLab en 2004, est un des premiers exemples de jeux sérieux dans ce domaine. Disponible gratuitement, le jeu s'adressait aux adolescents atteints de cancer. Le joueur incarnait alors un nanorobot combattant des cellules cancéreuses à l'intérieur du corps. Une étude randomisée sur 375 patients ayant entre 13 et 29 ans a montré en 2008 que ce jeu augmentait l'observance thérapeutique et la motivation des jeunes patients à suivre leur traitement (125).

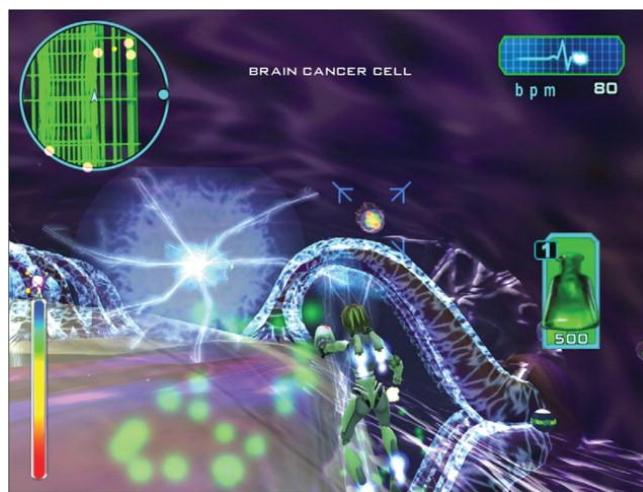


Figure 19 : Capture d'écran du jeu Re-Mission (124)

- Développé plus récemment, Mon Immuno® Poumon est accessible gratuitement en ligne, développé pour accompagner les patients atteints d'un cancer du poumon traités par immunothérapie. Ce projet a été co-construit par l'association Patients en Réseau, MSD, BMS, Regeneron, Roche, et en collaboration avec un comité

scientifique composé de patients experts, de PDS et d'une ingénierie en éducation thérapeutique (126).

Le jeu plonge le patient dans un univers interactif inspiré de son propre parcours de soins. Il évolue dans un quartier virtuel où il peut visiter différents lieux (son logement, un pôle santé ou un hôpital). Dans chaque espace, il rencontre des personnages qui lui proposent des "quêtes" : un médecin, une infirmière, une patiente, ou encore des dialogues entre patients. Le patient dispose en plus d'un carnet ressources (sites, schémas, fiches pratiques...) et d'un lexique médical pour mieux comprendre les termes abordés lors des consultations. Ces interactions permettent d'aborder les thématiques du fonctionnement de l'immunothérapie, la gestion des effets secondaires, ou encore les signes d'alerte à surveiller (126).

- Immuno Toon est une application pédagogique conçue pour expliquer l'immunothérapie contre le cancer de manière simple et engageante. Elle prend la forme d'un polar médical interactif, où les cellules du système immunitaire sont personnifiées en enquêteurs traquant les cellules cancéreuses. Ce format narratif permet de rendre accessibles des concepts scientifiques complexes, tout en captant l'attention des patients et de leurs proches (127).

La figure 20 présente les différents personnages existants. Par exemple, Patrick est un policier avec beaucoup d'expérience et est donc représenté par un lymphocyte T entrant en action sur le terrain afin de neutraliser les suspects. Les cellules cancéreuses sont représentées par des gangsters, car elles se comportent de façon anarchique et non contrôlées (Figure 20), (127).

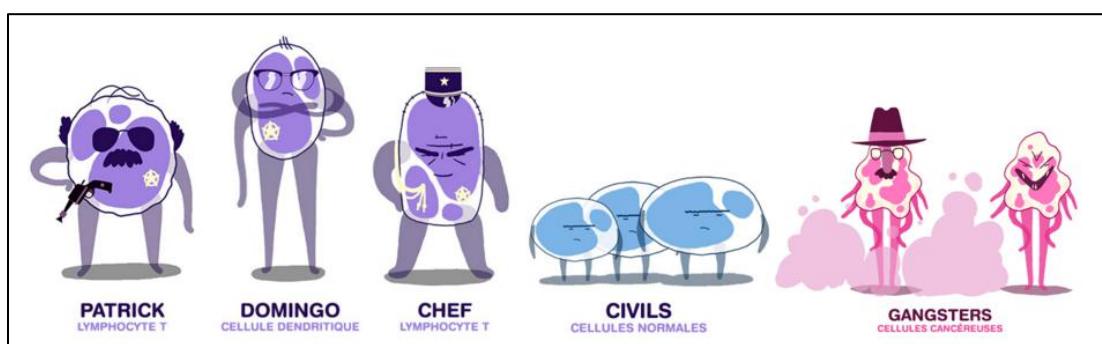


Figure 20 : Représentation des personnages du jeu Immuno Toon (127)

L'initiative a été créée par l'équipe du Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHU de Lille, en association avec MSD, qui renforce ainsi son engagement d'accompagnement des patients au-delà du traitement, en leur fournissant des outils de compréhension et d'adhésion thérapeutique. L'application est également utilisée par les PDS comme support de communication en consultation, facilitant ainsi le dialogue autour des traitements d'immunothérapie (127).

3.2.4. Analyse de la performance de ces outils digitaux

Afin d'optimiser l'utilisation de ces outils digitaux, les laboratoires analysent en détail des « indicateurs clé de performance » (KPI). Ces KPI sont des données qui sont recueillies par les laboratoires dès que l'on utilise une plateforme digitale. Ils permettent de quantifier l'impact que peut avoir une campagne grand public en mesurant le nombre de clics sur un lien, le temps de visionnage d'une vidéo, le nombre d'interactions avec une publication ainsi que les « likes » et les commentaires (115).

Un bon référencement est souvent synonyme d'un trafic généré sur le site bien supérieur et par conséquent d'une visibilité plus importante pour le laboratoire. Lors de la construction d'articles et pages-web, il est donc important de prendre en compte les mots-clés utilisés. Ces mots-clés, également connu sous le nom de SEO (Search Engine Optimization) sont présents afin que les moteurs de recherches tels que Google, Bing ou Ecosia fassent remonter l'apparition du site internet en fonction de la pertinence du lien entre l'information cherchée par l'utilisateur et l'article présent sur le site (115).

Afin de pouvoir se différencier des autres sites évoquant les mêmes sujets, il est possible de réaliser une étude des mots-clés recherchés par les utilisateurs sur les moteurs de recherche et les quantifier. Ainsi, à partir de cette quantification des termes recherchés, il est possible de comparer leur fréquence sur les différents sites et de déterminer un score de difficulté d'utilisation du mot-clé. Un score faible indique qu'il s'agit d'un mot-clé très différenciant des autres sites puisqu'il est très peu retrouvé mais également très recherché par les utilisateurs. Là où d'autres termes comme « carcinome » vont posséder un score bien plus élevé puisqu'ils vont à la fois être présents sur l'ensemble des sites dédiés à des thèmes liés au cancer, mais également être recherchés par les utilisateurs. Il s'agit par conséquent de privilégier les mots-clés

dont le score est faible tout en omettant les mots clés essentiels et recherchés par de nombreux utilisateurs (128).

3.2.5. Le développement de nouveaux métiers

Ce changement d'approche dans la communication de l'industriel s'accompagne de la création de nouveaux métiers, reflétant l'implication de l'industrie pharmaceutique face à la montée en puissance de la place des patients dont il souhaite devenir partenaire. Le métier de chef de projets patients est un métier émergent au sein des entreprises pharmaceutiques, dont les missions principales sont de (129) :

- comprendre l'environnement de l'écosystème de santé et du parcours patient ;
- déterminer les points de rupture de ce parcours pour ensuite réfléchir à des pistes d'amélioration ;
- identifier les besoins des différents acteurs ;
- accompagner les PDS, les patients, les aidants dans la réalisation de leurs objectifs respectifs.

Les chefs de projets patients ont pour rôle de nourrir la réflexion sur les interactions avec le corps médical et le grand public, qui ne doivent plus seulement tourner autour du médicament qui devient une ressource du parcours global du patient (129).

Parmi ces nouveaux métiers se trouvent également les affaires publiques, qui sont en relation avec les acteurs institutionnels, nationaux et européens. Ils sont également responsables de développer des relations privilégiées avec les associations de patients et les patients experts, avec comme objectif de monter divers projets communs (130).

3.3. Partenariat avec les associations de patients et les patients experts

Les partenariats entre les industriels pharmaceutiques, les associations de patients et les patients experts peuvent prendre plusieurs formes, jouant ainsi un rôle clé dans le développement de stratégies "Beyond the Pill" (131) :

- Co-création de programmes de soutien adaptés aux besoins spécifiques des patients, tels que des ateliers de compréhension des pathologies, des ateliers de bien-être, des séances de soutien psychologique, ou des programmes de réinsertion professionnelle. Cela inclut la création de matériel éducatif, l'organisation de campagnes de sensibilisation, et la participation à des événements communautaires ;
- Grâce à leur connaissance approfondie de la maladie et à l'expertise des patients, les associations peuvent permettre aux industriels de mieux identifier les besoins des patients et de partager des retours d'expérience précieux ;
- Soutien financier et logistique : la fourniture de subventions, de dons, ou de ressources matérielles pour aider les associations de patients à mener à bien leurs missions est également une possibilité, en respectant un cadre éthique et réglementaire strict (voir paragraphe 4.2.2).

A titre d'exemple, chez Roche, ces partenariats sont formalisés par une charte des relations avec les associations de patients, qui encadre les partenariats dans une logique de transparence, de respect mutuel et de co-construction. Sur son site, Roche affirme être « *convaincu que les associations de patients jouent un rôle majeur auprès des patients et des professionnels de santé, dans l'information sur la maladie, l'optimisation de la prise en charge, l'accompagnement et le soutien.* » et ajoute : « *C'est pour cela que Roche souhaite être aux côtés des associations et les accompagner dans leur mission de santé publique* » (132).

Chaque année, Roche publie la liste de ses liens d'intérêts, illustrant son engagement à collaborer de manière éthique et durable. En 2024, Roche a déclaré des liens d'intérêt avec plusieurs associations, notamment dans le domaine de l'immuno-oncologie. Ces partenariats ont pris différentes formes : donations, sponsorisations et frais de consultations. La figure 21 illustre quelques exemples de ces déclarations en France, tel que la sponsorisation d'une formation de patients experts pour l'association ALK France cancer poumon d'un montant de 2'600 euros (Figure 21), (133).

Pharmaceutic RESEAU ONCO-OCCITANIE	EUR	1'666.67	CCFR24020002 4em Rencontre de Sénologie Occitane
Pharmaceutic ASSN PATIENTS EN RESEAU	EUR	4'500.00	CCFR23050009 Le Parrainé organise un évènement intitulé « Mois de sensibilisation Novembre Perle »,
Pharmaceutic ASSN PATIENTS EN RESEAU	EUR	4'500.00	CCFR23050009 Le Parrainé organise un évènement intitulé « Mois de sensibilisation Novembre Perle »,
Pharmaceutic RESEAU NEURO CENTRE	EUR	1'500.00	CCFR23090030 L'Organisateur met en place l'évènement suivant : Journée « ENTRETIEN MOTIVATIONNEL
Pharmaceutic NOTRE SCLEROSE	EUR	6'000.00	charge.
Pharmaceutic ASSOC JEUNE ET ROSE	EUR	6'000.00	l'acquisition de 2 équipements complets de matériel pédagogique pour animer les ateliers de prévention et de
Pharmaceutic ALK+ FRANCE CANCER POUMON	EUR	2'600.00	DOFR24050001 L'association ALK FRANCE souhaite réaliser le projet suivant : 2 formation de PATIENT EXPERT.
Pharmaceutic 10182927 ASSN PATIENTS EN RESEAU	EUR	9'000.00	création d'une nouvelle interface technique.
Pharmaceutic 10182927 ASSN PATIENTS EN RESEAU	EUR	9'000.00	création d'une nouvelle interface technique.
Pharmaceutic 10182927 ASSN PATIENTS EN RESEAU	EUR	4'000.00	animations

Figure 21 : Exemple de déclarations de Roche avec les associations de patients en 2024 (adaptée de (133))

Johnson & Johnson déclare également collaborer « *étroitement avec les associations de patients et d'aidants, afin d'élaborer des projets ambitieux et renforcer leur rôle comme acteurs clés de la santé publique.* ». Ils déclarent avoir collaboré en 2022 en France avec 19 associations de patients et d'aidants (134).

3.4. Vers un nouveau paradigme technologique de l'industrie

Depuis quelques années, les technologies NBIC (nanotechnologies, biotechnologies, informatique, sciences cognitives) contribuent à transformer l'immuno-oncologie. Les innovations numériques et l'IA transforment la manière dont les PDS travaillent et gèrent la prise en charge de leurs patients, en apportant des outils qui optimisent la précision des soins et facilitent l'accès à l'information (107).

Pour développer de nouvelles solutions digitales dans le cadre des stratégies « Beyond the Pill », les industriels de la santé se tournent vers des solutions intégrées, c'est-à-dire des dispositifs ou plateformes combinant plusieurs fonctions clés : diagnostic avancé, personnalisation des traitements et surveillance continue des patients. Ces solutions permettent de faciliter la coordination des soins et d'accompagner le patient de manière efficace (115).

3.4.1. Les différents types de solutions intégrées

Pour garantir un suivi rigoureux et une évaluation précise des effets secondaires, les solutions d'accompagnement améliorent la qualité de vie des patients tout en favorisant de meilleurs résultats cliniques.

3.4.1.1. La télésurveillance

La télémédecine permet un suivi continu des patients, indépendamment de leur proximité géographique avec les centres de traitement spécialisés (135). Selon l'assurance maladie, « *La télésurveillance est un acte de télémédecine ayant pour objet de permettre à un professionnel médical d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre des décisions relatives à la prise en charge de ce patient* ». Elle se traduit notamment par des téléconsultations offrant aux patients un accès simplifié aux spécialistes sans nécessiter de déplacements, ce qui est intéressant pour ceux qui résident loin des centres de soins ou qui rencontrent des difficultés à se déplacer. Cela permet une intervention rapide en cas de développement d'effets secondaires, optimisant ainsi la réactivité et l'efficacité du traitement. La télésurveillance contribue ainsi à rendre la médecine plus connectée, proactive et centrée sur le patient, réduit globalement la nécessité d'hospitalisations coûteuses et améliore l'adhésion des patients aux traitements, tout en augmentant l'efficacité des soins (136).

L'étude observationnelle IMPATHI est une étude observationnelle prospective menée auprès de patients atteints de cancer du poumon métastatique traités par ICI. Son objectif principal était d'évaluer l'impact d'une télésurveillance basée sur les ePROs (electronic Patient-Reported Outcomes) pour optimiser la gestion des effets indésirables liés aux ICI, tout en améliorant la qualité de vie et la survie des patients. La télésurveillance reposait sur la plateforme Cureety accessible sur téléphone. Un score de santé global était alors calculé à l'aide d'un algorithme en fonction des réponses des patients à un questionnaire, afin de les classer dans l'un des quatre états suivants : normal, compromis, à surveiller ou critique. Dans le cas d'un état vert ou jaune, les patients recevaient uniquement des recommandations thérapeutiques pour gérer leur EI. Dans le cas d'un état orange ou rouge, les patients recevaient des recommandations thérapeutiques et étaient invités à appeler l'hôpital ou leur médecin généraliste. Les résultats ont mis en évidence un taux d'adhésion élevé de 83,3 % à la plateforme de télésurveillance, avec une stabilité clinique rapportée dans 64 % des cas. La télésurveillance a permis une détection plus précoce des événements indésirables, une personnalisation des soins et une réduction des hospitalisations non planifiées, suggérant que ce type de suivi pourrait améliorer significativement la prise en charge des patients sous immunothérapie. De plus, l'analyse de survie selon

Kaplan-Meier a donné des résultats prometteurs, avec un taux de survie sans progression (PFS) à 2 ans de 79 % et une PFS médiane de 3,5 ans. Ces résultats sont favorables par rapport à la littérature existante, où les taux de PFS à 2 ans pour les ICI dans les cancers thoraciques avancés se situent généralement entre 30 et 50 % (137).

Dans le domaine spécifique de la surveillance des toxicités immuno-induites, la télésurveillance a permis une détection précoce des symptômes critiques. Une étude pilote a mis en place un programme de surveillance à distance destiné aux patients considérés comme à haut risque de développer une pneumopathie liée aux ICI. Le programme reposait sur une technologie intégrée au dossier médical électronique de 11 patients, combinant un brassard de surveillance continue des signes vitaux, un tensiomètre, une balance et une tablette connectée pour le remplissage de questionnaires de symptômes. En quatre mois, 372 alertes ont été générées, dont seulement 2 % ont nécessité une évaluation médicale. Une seule alerte a conduit à un diagnostic de pneumopathie ICI de grade 2, démontrant la capacité du système à détecter précocement les signes cliniques préoccupants. Cette étude souligne la faisabilité et la pertinence de l'intégration d'un programme de surveillance à distance dans les parcours de soins pour les patients immuno-traités (138).

L'intégration de la télésurveillance dans les parcours de soins a été mise en œuvre à grande échelle dans 33 centres de cancérologie en France et en Belgique, impliquant plus de 3 000 patients. Le dispositif en ligne permettait aux patients de rapporter régulièrement leurs symptômes, générant des notifications d'alerte en temps réel pour les soignants en cas de symptômes sévères ou en aggravation. Le système a permis une gestion efficace et rapide des symptômes, avec 94,6 % des alertes ayant conduit à une amélioration clinique dans les deux semaines. Le taux d'adhésion au remplissage hebdomadaire des résultats électroniques rapportés par les patients (ePROs) atteignait 82 %, et 90 % des patients ont estimé que ce suivi avait un impact positif sur leur prise en charge (139).

Une méta-analyse de 2023 a également montré que les interventions de télémédecine, telles que les consultations vidéo et le suivi numérique, entraînaient une réduction de la douleur perçue (différence moyenne : -0,408, $P < 0,001$), et de son interférence dans les activités quotidiennes chez les patients atteints de cancer (différence moyenne : -

0,492 ; $p = 0,004$), comparativement aux soins classiques. L'étude a conclu alors que la télémédecine peut être utilisée efficacement pour gérer la douleur cancéreuse (140).

Au-delà de l'efficacité clinique, la télémédecine présente également des avantages économiques et organisationnels notables. Une étude comparative a révélé que les patients pris en charge à domicile présentaient une réduction de 38 % des coûts directs liés aux épisodes de soins aigus, ainsi qu'un recours moindre aux examens de laboratoire, à l'imagerie médicale et aux consultations spécialisées. Ces patients étaient également plus actifs physiquement et présentaient un taux de réadmission hospitalière à 30 jours significativement inférieur (7 % contre 23 %) (141).

L'industrie pharmaceutique joue alors un rôle croissant dans l'essor de la télémédecine en oncologie, en soutenant des initiatives innovantes qui renforcent la continuité des soins. Ainsi, Novartis propose une boîte à outils pour faciliter la mise en œuvre de systèmes de télémédecine destiné aux établissements de santé. Cette initiative s'inscrit dans les recommandations formulées par l'IFPMA (Fédération internationale de l'industrie du médicament) , qui encourage les entreprises biopharmaceutiques à soutenir l'accès à des programmes de télémédecine tiers, à investir dans la formation des professionnels de santé, des payeurs et des patients, et à respecter des normes éthiques élevées dans toutes les collaborations (142). Ce kit développé par Novartis comprend des guides pratiques pour les consultations vidéo, des protocoles de suivi à distance des patients sous traitements oncologiques ainsi que des solutions d'intégration des données patients dans les systèmes hospitaliers, favorisant une prise de décision rapide et personnalisée. La Fondation Novartis a travaillé avec le Service de santé du Ghana pour développer cette initiative de télémédecine. Durant cette collaboration, plus de la moitié des téléconsultations ont pu être résolues directement par téléphone, le taux d'orientation vers les hôpitaux a diminué de 31 %, et le système a amélioré la qualité des soins et réduit les temps et les coûts de transport pour les patients (143).

3.4.1.2. Les applications mobiles

Les applications mobiles dédiées permettent aux patients de consigner quotidiennement leurs symptômes, leurs effets secondaires et leur état de santé général.

- L'application payante Moovcare est un dispositif médical de classe 1 conçu par la start-up Sivan. Elle est présente dans plusieurs pays dont la France, et est spécialement conçue pour les patients atteints de cancer du poumon. Elle repose sur un questionnaire hebdomadaire ciblant la détection précoce des rechutes et récidives, et non pas la surveillance des effets indésirables des patients en cours de traitement. L'application mobile envoie également des alertes automatiques aux PDS en cas de détection de symptômes préoccupants, permettant une intervention rapide (144). Cette solution non médicamenteuse a montré lors d'un essai de phase III multicentrique et randomisée sur 766 patients, une amélioration de la survie globale de 7,6 mois (Figure 22) et une amélioration de la qualité de vie pour 31% des patients, par rapport à ceux suivis selon les méthodes classiques (consultations + imagerie régulière) (145). Bien que les patients suivis étaient traités par chimiothérapie, ces résultats démontrent le potentiel des applications mobiles pour optimiser le suivi des patients sous immunothérapie.

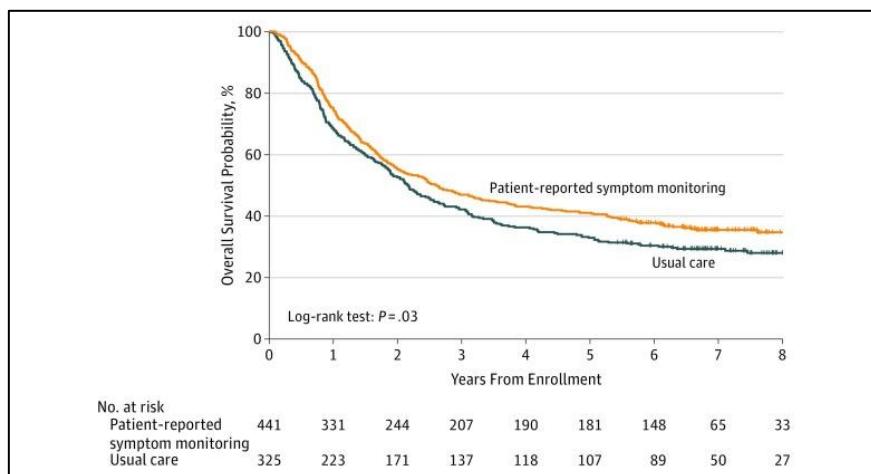


Figure 22 : Survie globale chez les patients atteints d'un cancer métastatique assignés à un suivi électronique des symptômes rapportés par les patients pendant une chimiothérapie de routine par rapport aux soins habituels (145)

Bristol-Myers Squibb (BMS) France a réalisé un partenariat de "support au déploiement" du logiciel Moovcare-poumon. Leur objectif était de faire connaître Moovcare auprès de tous les hôpitaux et les PDS concernés par la prise en charge de patients atteints de cancer du poumon, et permet à BMS de participer à la meilleure prise en charge possible de leurs patients, en demandant à leurs délégués médicaux de communiquer au sujet de cette application (146).

3.4.1.3. Les technologies « wearables »

Les technologies « wearables » sont des dispositifs électroniques portés sur le corps qui permettent de collecter en continu des données physiologiques et comportementales. Parmi les dispositifs les plus utilisés, on retrouve les montres connectées, les bracelets de suivi d'activité, les capteurs de sommeil, ou encore les patchs intelligents (avec biocapteurs etc.). Ces technologies permettent de mesurer des paramètres tels que la fréquence cardiaque, le niveau d'activité physique, la qualité du sommeil, la température corporelle ou encore la saturation en oxygène (147).

Une revue systématique de 2024 a analysé 199 études portant sur 18 513 patients atteints de cancer, utilisant des dispositifs portables dans un contexte de réhabilitation, de suivi de traitement ou de pronostic. Les mesures les plus courantes incluaient le nombre de pas quotidiens (47%) et les minutes d'activité physique (61%). L'adhésion des patients à l'utilisation de ces dispositifs était élevée, avec 74 % des études rapportant une adhésion supérieure à 80 %. Ces résultats confirment que les wearables peuvent fournir des données précieuses pour le suivi personnalisé des patients atteints de cancer, tout en favorisant leur engagement dans le parcours de soins (147).

Un cas clinique illustre l'utilisation d'une montre connectée pour évaluer l'efficacité d'un traitement ciblé. Un patient atteint d'un carcinome neuroendocrinien pancréatique de type à grandes cellules, a été traité par selpercatinib dans le cadre de l'étude LOXO-RET-17001. Les données issues de sa montre connectée ont révélé une amélioration de l'activité physique (augmentation du nombre de pas) et une baisse de la fréquence cardiaque au repos, avant que les marqueurs tumoraux ou l'imagerie médicale ne confirment la réponse au traitement. Cela montre le potentiel des wearables comme biomarqueurs numériques dans les essais cliniques et pourrait permettre de façon similaire un suivi de l'efficacité et des EI des immunothérapies antitumorales (148).

En oncologie, ces outils offrent donc un potentiel considérable pour le suivi à distance des patients, l'évaluation de leur état général et la détection précoce de complications.

3.4.2. La place de la réalité virtuelle

Les industriels peuvent proposer la réalité virtuelle (VR) comme offre de service, par exemple en collaboration avec des entreprises fabricantes de ces casques ou des associations de patients, pour accompagner les patients dans la prise en charge de leurs symptômes.

Une revue de littérature incluant 1 153 patients a exploré l'utilisation de la réalité VR en oncologie. L'objectif de cette étude était d'examiner comment la VR peut soutenir les patients en oncologie en réduisant l'anxiété et en améliorant l'adhésion aux traitements. Les résultats montrent que la VR est efficace pour réduire les symptômes d'anxiété liés au cancer et améliorer l'adhésion aux traitements. Les environnements virtuels multisensoriels et participatifs sont particulièrement bénéfiques (cf annexe 2) (149).

Une étude contrôlée randomisée menée auprès de 80 femmes atteintes de cancer du sein a montré également qu'une séance de VR immersive associée à la morphine a permis de réduire de manière significative les scores de douleur et d'anxiété déclarés par les patientes, par rapport à la morphine seule. L'expérience immersive peut donc réduire significativement la douleur aiguë liée aux douleurs chroniques et aux procédures médicales douloureuses, telles que les ponctions veineuses (150).



Figure 23 : Patiente utilisant la VR pendant l'injection de son immunothérapie contre son cancer du sein (151)

Déclaration de la patiente : « *Cela m'a immédiatement transportée dans un endroit meilleur et plus heureux* », « *Pour moi, c'était tout simplement génial. L'expérience de la réalité virtuelle m'a vraiment transportée là-bas* » (Figure 23), (151).

3.4.3. Le rôle de l'IA dans l'optimisation des traitements individualisés

La médecine moderne évolue vers une approche de plus en plus personnalisée, où les traitements sont adaptés aux caractéristiques uniques de chaque patient. Cette tendance est particulièrement marquée en immunothérapie, qui mobilise le système immunitaire pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses ou pathogènes. Ce processus s'inscrit dans le cadre de la médecine de précision, qui vise à adapter les stratégies thérapeutiques aux caractéristiques génétiques, biologiques et environnementales propres à chaque patient (152).

Toutefois, cette personnalisation nécessite l'analyse de vastes quantités de données (« big data »), souvent trop complexes pour être traitées efficacement par les méthodes d'analyse traditionnelles. L'IA joue alors un rôle croissant dans le développement de traitements personnalisés, et notamment en immunothérapie antitumorale où elle peut intervenir à plusieurs niveaux (153).

La figure 24 illustre le processus d'intégration de l'intelligence artificielle dans le flux de travail de l'immunothérapie antitumorale. Elle montre comment différentes sources de données, telles que les informations génomiques, les profils immunitaires, les données d'imagerie médicale et les dossiers cliniques des patients, sont collectées et combinées. Ces données sont ensuite traitées et intégrées pour alimenter un modèle d'intelligence artificielle basé sur l'apprentissage automatique (« machine learning »). Ce modèle montre comment l'IA est actuellement utilisée en pratique clinique pour surveiller l'évolution des traitements, générer des boucles de rétroaction, et soutenir les décisions cliniques. L'IA facilite également la stratification des patients, en regroupant ceux qui présentent des profils biologiques similaires, ce qui permet de concevoir des protocoles thérapeutiques plus ciblés. Elle est également utilisée pour modéliser la dynamique du système immunitaire, anticiper les réactions aux traitements, et proposer des combinaisons thérapeutiques optimales en fonction du profil moléculaire du patient (Figure 24), (154).

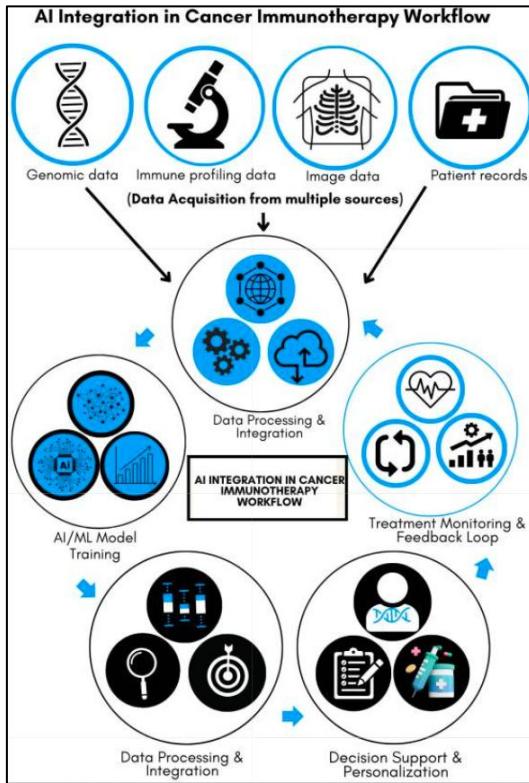


Figure 24 : Intégration de l'IA dans le flux de travail de l'immunothérapie antitumorelle (154)

Depuis 2020, les Hôpitaux universitaires de Genève utilisent Watson for Genomics®, une des solutions d'intelligence artificielle développée par IBM, pour aider les oncologues à sélectionner les meilleurs traitements possibles pour chaque patient. Cette technologie est basée sur des données génétiques et une revue exhaustive de la littérature scientifique. Grâce à cette solution, les oncologues peuvent rapidement accéder à des informations pertinentes pour leur prise de décision, ce qui améliore la précision et l'efficacité des traitements proposés (155).

- Identification des biomarqueurs prédictifs

L'IA peut également contribuer à l'identification des biomarqueurs prédictifs de réponse, qui peuvent indiquer comment le système immunitaire du patient réagira à certaines thérapies immunologiques, comme les inhibiteurs de point de contrôle (checkpoints inhibitors) ou les thérapies à base de cellules CAR-T (154).

L'algorithme de machine learning SCORPIO (Standard Clinical and Laboratory Features for Prognostication of Immunotherapy Outcomes) permet de prédire la réponse à l'immunothérapie en s'appuyant uniquement sur des données cliniques et des analyses sanguines de routine, telles que la numération formule sanguine et le

profil métabolique complet. Contrairement aux biomarqueurs traditionnels comme la charge mutationnelle tumorale (TMB) et l'expression de PD-L1, qui nécessitent des tests coûteux sur des tissus tumoraux, SCORPIO utilise ces variables indirectes pour modéliser la probabilité de réponse au traitement. Grâce à cela, il est possible d'ajuster les thérapies, introduisant des traitements plus efficaces ou modifiant les doses en temps réel, tout en réduisant les effets secondaires inutiles. L'étude a inclus près de 10 000 patients répartis dans 21 types de cancer différents, et le modèle s'est montré moins cher, plus accessible, et effectuant de meilleures prédictions que les deux biomarqueurs actuels approuvés par la FDA (Charge mutationnelle tumorale et expression des PD-L1). En effet, dans cette étude SCORPIO a par exemple prédit la survie globale des patients sous immunothérapie avec une aire sous la courbe médiane de 0.763 et 0.759, supérieure à celle du TMB (0.503 et 0.543) (156).

- La radiomique

La radiomique repose sur l'extraction et l'analyse d'un large éventail de paramètres issus des images médicales (IRM, scanner, TEP). L'utilisation de l'IA dans l'exploitation des données de radiomique pourrait également jouer un rôle crucial dans le diagnostic, la personnalisation, ainsi que la prédiction de l'efficacité des traitements contre le cancer (157).

Une étude récente publiée dans *Cell Reports Medicine* explore l'utilisation de la radiomique et de l'IA pour prédire la réponse pathologique complète (pCR) à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif. Les chercheurs ont utilisé des images IRM pour extraire des caractéristiques tumorales comme leur texture et leur forme, qu'ils ont ensuite corrélées à des données histologiques issues de lames numériques. Ces données ont été intégrées dans des modèles d'IA capables d'anticiper la réponse au traitement. Les modèles ont atteint des aires sous la courbe allant jusqu'à 0,93 dans la prédiction d'une pCR, ce qui indique que le modèle est capable de distinguer les patientes susceptibles de répondre au traitement de celles qui ne le sont pas. L'étude souligne également que certaines caractéristiques radiomiques sont associées à des éléments histologiques comme la densité de collagène ou l'infiltration immunitaire, renforçant la validité biologique des prédictions (158). Si cette approche permet de prédire efficacement la réponse à la chimiothérapie, elle pourrait également être transposées à l'immunothérapie, ouvrant de nouvelles perspectives pour une médecine plus personnalisée.

Une étude multicohorte rétrospective a été réalisée avec pour objectif de prédire la réponse des patients aux immunothérapies anti-PD-1 et anti-PD-L1 en se basant sur l'expression des cellules CD8 infiltrant les tumeurs solides. Un algorithme d'apprentissage a été entraîné à partir de données de biopsies et d'imagerie de 135 patients, ainsi qu'un séquençage d'ARN afin de déterminer le niveau d'infiltration par les lymphocytes T CD8, puis validé sur plusieurs cohortes indépendantes. Dans la cohorte traitée par immunothérapie, les patients avec un score radiomique élevé avaient une meilleure réponse clinique et une survie globale plus longue que ceux avec un score faible (Figure 25). Le score radiomique était significativement associé à la réponse objective au traitement (réponse complète ou partielle vs maladie stable ou progression) (159).

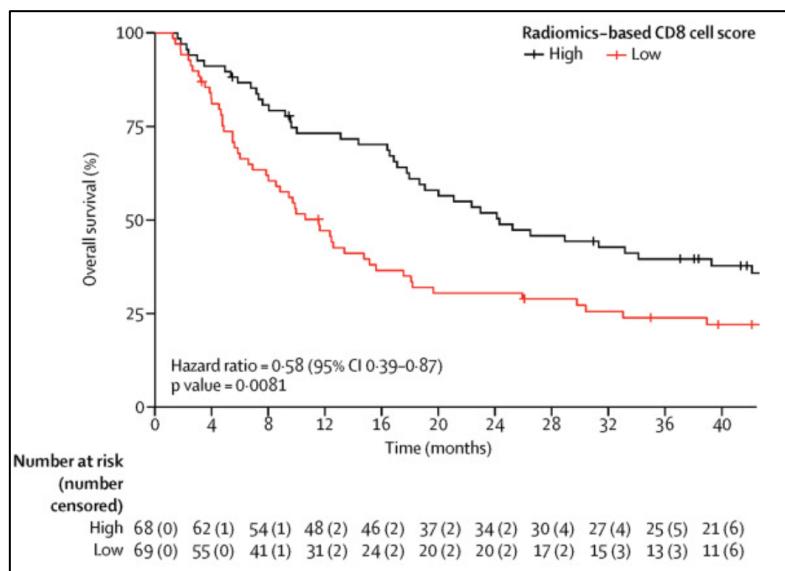


Figure 25 : Survie globale des patients par rapport au score radiomique (159)

De même, l'Institut Curie utilise des techniques telles que l'analyse morphologique des IRM, l'imagerie multiparamétrique et des méthodes d'acquisition ultrarapides pour prédire comment les tumeurs et les métastases ganglionnaires répondront à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie. Ces approches permettent également d'identifier les risques de rechute et de déterminer des marqueurs pronostiques à partir d'images de biopsie. Ces outils ouvrent donc la voie à une médecine plus personnalisée, en intégrant les données d'imagerie aux données cliniques et moléculaires pour guider les décisions thérapeutiques (160).

Partie 4 : Défis et opportunités des stratégies « Beyond the Pill »

4.1. Vers un nouveau paradigme économique de l'industrie

Les problématiques de la personnalisation et de la chronicisation des traitements et de la qualité de vie des patients traités par immunothérapie antitumorale étant de plus en plus centraux dans la prise en charge, ainsi que les coûts importants associés à ce type de traitement, expliquent en partie pourquoi les industriels cherchent maintenant à trouver des sources de revenus et services en plus des médicaments, tels que les solutions « Beyond the Pill » (107).

4.1.1. Fixation du prix du médicament, principe du value-based pricing

La fixation du prix des médicaments repose sur un équilibre délicat entre accessibilité, garantie de qualité, efficacité, sécurité et retour sur investissement de l'industriel. L'industrie pharmaceutique est confrontée à des coûts élevés de recherche et développement, une forte concurrence, et des pressions de rentabilité : le chiffre d'affaires doit être suffisant pour couvrir les investissements risqués et importants. Les aspects politiques et économiques, tels que les politiques de santé publique, les négociations de prix, et les décisions de remboursement, influent également sur l'accès aux médicaments (161).

4.1.1.1. Le marché du médicament et les spécificités en immunothérapie antitumorale

Le marché pharmaceutique est mondial, avec des différences de prix pour un même médicament selon les pays. Aux États-Unis par exemple, les médicaments sont plus coûteux, tandis que d'autres pays négocient des prix plus bas. En 2022, les prix des médicaments aux États-Unis (marques et génériques) étaient près de 2,78 fois plus élevée que les prix dans les 33 pays de comparaison. De plus, la plupart des nouveaux médicaments étaient disponibles en premier aux États-Unis avant d'être lancés dans d'autres pays (162).

Le modèle économique de l'industrie repose sur une période limitée d'exclusivité une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue. Une fois le brevet expiré après 20 ans, les génériques et biosimilaires arrivent rapidement, entraînant une chute des revenus. Si l'on considère que 10 ans en moyenne sont consacrés à la R&D, l'industriel aura réellement seulement 10 ans d'exclusivité commerciale. Cela nécessite donc une rentabilité rapide, d'autant plus que les prix ne peuvent pas être augmentés après le lancement. Même si on trouve de nouvelles indications dans un deuxième temps, le prix du médicament n'augmente jamais. Cette première négociation est donc très importante, car elle sera déterminante pour accéder au prix le plus élevé possible. L'industriel doit alors faire face à une pression importante ; devant négocier les prix avec les autorités de chaque pays tout en ayant l'objectif d'aboutir à un accord le plus rapidement possible afin d'augmenter la plage de rentabilité pour chaque indication de chaque médicament (163).

Dans ce contexte, l'immunothérapie en oncologie présente des spécificités qui renforcent ces enjeux. Auparavant le système économique pharmaceutique était basé sur le modèle du blockbuster, centré sur le médicament et ciblant uniquement les prescripteurs (164). Avec l'émergence de traitements de plus en plus personnalisés et coûteux tel que les immunothérapies antitumorales, les systèmes de santé adoptent des modèles basés sur la valeur (value-based healthcare). Ces modèles visent à optimiser les résultats cliniques tout en contrôlant les coûts, en mettant l'accent sur l'efficacité des soins plutôt que sur leur quantité (70).

Les coûts élevés des traitements d'immunothérapie, tels que les thérapies cellulaires CAR-T et les ICI, soulignent l'importance de l'identification des patients susceptibles de répondre positivement à une immunothérapie spécifique. Cette sélection est cruciale pour garantir l'efficacité des traitements, permettant d'éviter des effets secondaires inutiles et d'optimiser l'utilisation des ressources médicales, surtout lorsqu'ils ne bénéficient qu'à un sous-ensemble de patients et ne fournissent pas systématiquement des bénéfices significatifs (69,70).

L'ensemble des bouleversements de l'environnement subis par l'industrie pharmaceutique a conduit à une évolution vers un modèle « custombuster », donc tourné vers le patient, ayant pour ambition de personnaliser les prises en charges et de replacer le patient au centre des décisions (164).

4.1.1.2. Détermination de la valeur d'un médicament

Pour déterminer la valeur d'un médicament, certaines données sont importantes à prendre en compte, notamment la sécurité, l'efficacité, le niveau d'innovation, la place dans la stratégie thérapeutique et la qualité pharmaceutique. Le prix est négocié en fonction de la valeur ajoutée démontrée par les essais cliniques de phase III. Deux options s'offrent à l'industriel : développer un médicament peu innovant avec un risque limité et un prix peu élevé, ou un médicament très innovant à prix plus élevé.

Un médicament innovant doit permettre d'augmenter le nombre de personnes qui vivent mieux et plus longtemps. Pour évaluer pleinement l'impact d'un médicament innovant, il est donc essentiel de considérer son analyse coût/efficacité, afin de déterminer si les bénéfices en termes de qualité et durée de vie justifient les investissements nécessaires (165).

Les analyses coût/efficacité comparent le nouveau médicament avec le traitement de référence, en calculant par exemple l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), qui évalue l'efficacité d'une intervention médicale par rapport à une autre (165) :

ICER = $\Delta\text{Coûts} / \Delta\text{Effets}$ avec :

- $\Delta\text{Coûts}$ représentant la différence des coûts entre les deux interventions,
- ΔEffets représentant la différence des effets (souvent mesurés en années de vie ajustées par la qualité, ou QALY), qui évalue la valeur des interventions médicales. Il combine la quantité et la qualité de vie gagnée grâce à un traitement ou une intervention.).

Le prix maximal acceptable dépend du coût par QALY, variant selon les pays.

Des outils comme QALY, HYR (Ratio Année de Santé, utilisée pour évaluer l'efficacité des interventions de santé en termes d'années de vie en bonne santé gagnées) et DALY (Année de Vie Corrigée de l'Incapacité, utilisée pour quantifier le fardeau global des maladies), aident à quantifier ces bénéfices, permettant de fixer un prix justifié par les gains en qualité et durée de vie (165).

Il y a donc pour le développement des médicaments innovants une notion de durée de vie mais aussi de la qualité de la vie des patients. Le marché de l'immuno-oncologie est majoritairement aujourd'hui un marché tourné vers l'innovation, et doit donc

s'intéresser et développer de plus en plus une approche sur l'augmentation de la qualité de vie des patients (166).

4.1.2. Le prix et la prise en charge du coût du médicament

Les pays ont des systèmes différents pour la prise en charge des coûts. Par exemple le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) au Royaume-Uni évalue les technologies de santé, dont les immunothérapies antitumorales, par rapport à leur coût (167). En France, une fois l'AMM obtenue, le laboratoire peut demander à la HAS l'évaluation du médicament pour qu'il soit remboursé par l'Assurance Maladie. Cette évaluation est réalisée par la Commission de la Transparence (CT), qui vient évaluer (168) :

- le service médical rendu (SMR), évalué sur quatre niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant. Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt de santé publique ;
- le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Plus il est élevé, plus le prix peut être élevé. Le niveau 1 est le plus élevé parmi les 5 niveaux : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant. Le niveau d'ASMR répond à la question : Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?

Le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) fixe alors le prix après évaluation de plusieurs éléments (168) :

- le niveau d'ASMR ;
- les prix pratiqués à l'étranger (référencement international), permettant de s'assurer que le prix proposé est cohérent avec les standards internationaux et d'éviter des écarts injustifiés ;
- le volume de ventes attendu, pouvant être encadrée par des accords prix-volume entre le laboratoire et le CEPS. Si les ventes dépassent le volume prévu, des mécanismes de régulation peuvent s'appliquer, comme des baisses de prix ou des remises à l'Assurance Maladie, afin de limiter l'impact budgétaire ;
- l'impact budgétaire pour l'Assurance Maladie. S'il est jugé élevé, cela peut conduire à des négociations plus strictes avec le CEPS, incluant des remises,

des plafonds de dépenses, ou des clauses de révision de prix à la baisse, afin de garantir la soutenabilité du système de santé.

Le remboursement des médicaments en France est basé sur le SMR et la gravité de l'affection concernée, et est fixé par L'Union nationale des caisses d'assurance-maladie, puis publiée au Journal Officiel (168).

Le « client » de l'industriel peut donc être divisé en trois grandes parties : le payeur, le patient et le prescripteur (114).

Les associations de patients jouent un rôle de plus en plus important en exerçant une pression sur les payeurs pour obtenir des prix élevés. Cette mobilisation repose sur l'idée que des prix élevés permettent aux entreprises pharmaceutiques de rentabiliser leurs investissements, ce qui favoriserait le développement de nouveaux médicaments et leur mise sur le marché. Le soutien de ces associations peut donc être avantageux pour l'industrie. Cependant, lorsque ces groupes sont financés par les entreprises pharmaceutiques, cela soulève des préoccupations éthiques. En particulier, dans le cadre du remboursement public, ce financement peut créer des conflits d'intérêts, car les associations risquent de défendre des positions qui servent davantage les intérêts commerciaux que ceux des patients (169).

La décision du prescripteur peut être influencée par le degré de remboursement de la spécialité. En Allemagne et au Royaume-Uni, les prescripteurs sont responsables d'un budget, contrairement à la France. Cela commence à évoluer, avec l'assurance maladie qui exerce un contrôle des prescriptions par le biais du numéro de RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé) que chaque médecin possède. Cela lui permet de savoir exactement ce que chaque médecin prescrit (170).

Ces dynamiques montrent comment les différents systèmes de santé et les acteurs impliqués interagissent pour déterminer les prix et l'accès aux médicaments, auquel l'industriel doit à chaque fois s'adapter.

4.1.3. Rentabilité des stratégies « Beyond the Pill »

Les stratégies « Beyond the Pill » peuvent générer une rentabilité directe lorsqu'elles sont conçues comme des services à valeur ajoutée monétisable, tels que des abonnements, des partenariats ou des intégrations dans des parcours de soins remboursés. C'est par exemple le cas de l'application payante remboursée par la Sécurité sociale Cureety, permettant aux patients atteints de cancer de rapporter leurs symptômes et effets secondaires, transmises en temps réel aux équipes médicales (Voir 3.4.1.1) (171).

Même si ces stratégies ne génèrent pas toujours de revenus directs et que leur retour sur investissement est difficile à évaluer, elles créent une valeur stratégique importante. Elles renforcent la différenciation concurrentielle, facilitent l'accès au marché en répondant aux exigences des autorités de santé, et permettent de collecter des données en vie réelle précieuses pour la recherche et le développement. Dans cette logique, la rentabilité ne se mesure pas uniquement en termes de ventes immédiates, mais en termes de fidélisation, de réputation, et de réduction des coûts de santé pour les systèmes publics (106).

Cette création de valeur indirecte par les stratégies « Beyond the Pill » s'inscrit dans une vision à long terme, où la performance économique est étroitement liée à l'impact sur la santé publique. En renforçant l'adhésion thérapeutique, en réduisant les complications évitables et en facilitant la coordination des soins, ces stratégies permettent aux laboratoires de démontrer leur contribution à l'efficience des systèmes de santé (107,114).

Par ailleurs, ces approches favorisent l'innovation organisationnelle. Elles poussent les entreprises pharmaceutiques à développer de nouvelles compétences, à collaborer avec des start-ups technologiques, des acteurs du numérique, des associations de patients ou encore des autorités de santé. Cette ouverture stimule la créativité avec de nouveaux rôles, accélère les cycles d'innovation et permet de concevoir des solutions plus agiles et mieux adaptées aux réalités du besoin des patients (107).

Le modèle « custombuster », en particulier, repose sur une logique de co-construction. Il ne s'agit plus de concevoir un médicament en laboratoire pour ensuite le « pousser » sur le marché, mais de partir des besoins réels des patients et des professionnels

pour développer des solutions intégrées. En s'inscrivant dans une logique de services intégrés, elles peuvent ouvrir la voie à des modèles commerciaux hybrides, combinant médicaments et services, et générer ainsi de nouvelles sources de revenus (164). Ce nouveau modèle transforme alors la relation entre le laboratoire et ses parties prenantes, en renforçant la confiance des patients et en positionnant les laboratoires non plus comme de simples fournisseurs de médicaments mais comme des partenaires de santé à part entière (3).

4.1.4. Positionnement de l'industrie pharmaceutique dans le développement technologique de la santé

Avec le développement des NBIC, les industriels pharmaceutiques ne sont plus les seuls à s'intéresser au domaine de la santé. Pour lutter contre ce défi majeur, ils doivent donc choisir entre plusieurs stratégies pour ne pas perdre leur place de leader du marché, et pour pouvoir apporter le meilleur accompagnement possible à leurs patients (107).

La taille du marché mondial de la santé numérique était estimée à 288,55 milliards USD en 2024 et devrait atteindre 946,04 milliards USD d'ici 2030 (172). Cette croissance est particulièrement marquée en oncologie, le secteur des dépenses de santé qui connaît la croissance la plus rapide aux États-Unis, où le coût des services médicaux et des médicaments prescrits attribuables au cancer pourrait atteindre 246 milliards de dollars américains d'ici à 2030 (173).

Pour répondre à ces opportunités, plusieurs approches sont mises en œuvre : partenariats avec des start-ups innovantes, création de structures internes dédiées à l'innovation, acquisitions ciblées, ou encore compétition commerciale directe avec les nouveaux entrants. Ces dynamiques traduisent une volonté claire de transformation et d'adaptation à un environnement de plus en plus technologique (173).

L'IA joue un rôle important dans cette mutation. De nombreuses entreprises pharmaceutiques, telles que Roche, Pfizer, Merck, AstraZeneca, GSK, Sanofi ou encore Johnson & Johnson, ont déjà intégré des solutions d'IA dans leurs processus de recherche, de développement et de production. Selon plusieurs études, près des deux tiers des organisations de santé envisagent d'investir prochainement dans l'IA,

et une large majorité des entreprises considèrent cette technologie comme un levier stratégique pour leur avenir. L'impact économique potentiel est important : l'IA pourrait générer jusqu'à 100 milliards de dollars par an dans le système de santé américain, en améliorant l'efficacité, la précision et la rapidité des processus (174).

4.1.4.1. Exemples de start-ups de géants de la technologies impliqués dans les technologies de santé

- Starts-up

Posos fournit aux médecins des informations fiables sur les traitements médicamenteux grâce à l'IA, aidant à gérer les interactions complexes, les posologies et les effets secondaires. En immuno-oncologie, où les patients reçoivent souvent des traitements combinés, cet outil renforce la sécurité des prescriptions et réduit le risque d'erreurs thérapeutiques (175).

Juisci simplifie l'accès à la recherche scientifique en proposant des résumés de lecture rapide pour les PDS qui doivent suivre les avancées de la recherche en temps réel. La veille scientifique est donc optimisée, permettant aux médecins de prendre des décisions basées sur les données les plus récentes, ce qui améliore la qualité des soins (176).

Voluntis développe des "digital therapeutics" pour aider les patients à gérer les effets secondaires des immunothérapies, fournissant des conseils personnalisés en temps réel. Les patients sont mieux soutenus tout au long de leur traitement, ce qui optimise l'adhésion thérapeutique et améliore la qualité de vie (177).

Elekta Kaiku Health utilise l'IA pour le suivi des symptômes, en identifiant les signes avant-coureurs de complications. Cela permet des interventions précoce et une prise en charge proactive, réduisant ainsi les hospitalisations et améliorant les résultats cliniques (178).

- « Géants » de la technologie

Google a lancé plusieurs initiatives dans la santé numérique, principalement à travers sa filiale Verily Life Sciences. Verily développe des solutions utilisant l'IA pour améliorer la recherche clinique, gérer les maladies chroniques et suivre la santé des populations. Google a également lancé des projets de diagnostic assisté par IA, et

collabore avec des hôpitaux pour améliorer la gestion des données de santé (179). Dans une de leurs études, Verily Life Sciences a développé un système basé sur l'IA capable de reconnaître des motifs histologiques sur des images de lames entières de tissus cancéreux, afin d'estimer la TMB sans recourir au séquençage, dans le cas du cancer du poumon de type adénocarcinome. Les résultats de ce modèle ont été combinés avec des données cliniques et démographiques pour créer un modèle interprétable de prédiction du TMB, avec une amélioration significative atteignant une AUC de 0.71 vs 0.63 par rapport à l'utilisation des données cliniques seules (180).

Microsoft s'est engagé dans la transformation numérique de la santé en proposant des solutions basées sur son service cloud, Azure for Healthcare, qui permet aux hôpitaux et aux chercheurs de partager des données de manière sécurisée pour améliorer la coordination des soins et accélérer la recherche (181). De plus, Microsoft travaille avec Nuance, une société spécialisée dans la reconnaissance vocale, pour créer des outils d'intelligence artificielle qui facilitent la documentation clinique automatique (182).

Samsung est également un acteur important dans la santé numérique grâce à ses technologies telles que les montres intelligentes. Elles sont en effet équipées de fonctionnalités pour suivre la fréquence cardiaque, réaliser des ECG, et mesurer le taux d'oxygène dans le sang (183). Samsung travaille aussi sur des solutions de télémédecine et collabore avec des hôpitaux pour le développement de technologies de diagnostic basées sur l'IA (184).

Meta (Facebook) explore le secteur de la santé en utilisant l'IA pour le traitement des données médicales et le développement d'outils de recherche basés sur la réalité virtuelle et augmentée. Avec Oculus, un casque de VR, Meta travaille sur des applications de VR pour des thérapies de santé mentale et la formation des PDS (185).

IBM avec sa division spécialisée IBM Watson Health utilise l'intelligence artificielle pour analyser des quantités massives de données médicales et aider les médecins à prendre des décisions cliniques basées sur des preuves. Watson Health, dont fait partie Watson for Genomics, a été impliqué dans divers projets, y compris le soutien au diagnostic du cancer, la gestion des essais cliniques, et l'analyse des images médicales (186).

4.1.4.2. Les différents business modèles

L'arrivée de ces acteurs non traditionnels dans le secteur de la santé engendre une concurrence directe avec les industriels pharmaceutiques. Face à cette pression concurrentielle, les entreprises pharmaceutiques doivent repenser leur modèle économique pour rester compétitives. Parmi celles-ci, quatre approches principales se distinguent : la création de filiale, le partenariat, l'investissement minoritaire et le rachat. Chacune de ces options présente des avantages et des limites spécifiques (187).

- **Création de filiales spécialisées**

La création de telles filiales permet aux entreprises pharmaceutiques de rester compétitives en exploitant les innovations technologiques et en répondant aux besoins spécifiques du secteur de la santé. En créant une filiale, l'entreprise mère conserve un contrôle total sur les opérations et la direction stratégique, assurant ainsi l'alignement des objectifs et des valeurs. Également, l'entreprise peut pénétrer de nouveaux marchés plus facilement et se protéger financièrement en isolant les risques financiers et opérationnels (187).

Cette option nécessite des investissements importants et une capacité à attirer et retenir des talents spécialisés, ce qui peut représenter un frein pour certaines entreprises. De nombreuses entreprises pharmaceutiques décident de transférer des managers de leurs opérations de vente pour diriger les transitions et développement de nouvelles stratégies technologiques. Ces individus peuvent alors manquer d'expérience dans la création d'entreprises de services non pharmaceutiques (4).

Un exemple notable de création de filiale est Flatiron Health, une filiale de Roche jouant un rôle dans l'amélioration des essais cliniques en transformant les données de vie réelle (RWD) en informations exploitables pour accélérer le développement de nouveaux traitements à l'aide de l'IA. Un partenariat a été annoncé début 2025 entre Unicancer, réseau hospitalier français pionnier dans la recherche sur les données de vie réelle, et Flatiron Health sur la transposabilité des données de vie réelle en vue d'accélérer l'accès au marché de nouvelles thérapies en oncologie (188).

- Les partenariats stratégiques

Le partenariat constitue la solution la plus souple et la plus rapide pour accéder à des compétences ou des technologies non maîtrisées. Ces partenariats peuvent permettre de concevoir des solutions qui couvrent l'ensemble du parcours de soins des patients, du diagnostic initial à la gestion des effets secondaires, en passant par la production ou par les stratégies thérapeutiques optimisées (4). Le partenariat permet de mutualiser les risques et de bénéficier d'une innovation ouverte, sans engager de lourds investissements initiaux. Toutefois, cette approche implique un partage du contrôle stratégique et de la propriété intellectuelle, ce qui peut limiter l'impact à long terme sur le modèle économique de l'entreprise (187).

Novartis, collabore avec Microsoft pour développer des solutions basées sur l'IA afin d'améliorer les essais cliniques et la gestion des données. Cette collaboration, annoncée en 2019, vise à transformer la manière dont les médicaments sont développés et commercialisés. Microsoft apporte alors son expertise pour analyser de vastes ensembles de données et créer de nouveaux modèles et applications d'IA (189).

La collaboration entre Pfizer et Tempus, entreprise spécialisée en IA appliquée à la médecine, vise à intégrer l'IA dans le développement thérapeutique en oncologie. Grâce à cette alliance, Pfizer accède à la plateforme technologique de Tempus, qui regroupe des données cliniques et génomiques anonymisées, afin d'identifier plus efficacement des cibles thérapeutiques et d'optimiser la conception de traitements. Ce partenariat inclut également des outils de diagnostic et un programme de recrutement pour essais cliniques (190).

Viatris et Posos ont mis à disposition une nouvelle solution pour faciliter la réalisation des bilans partagés de médication par les équipes officinales. Selon l'assurance maladie, « *Le bilan partagé de médication s'adresse aux patients de plus de 65 ans souffrant d'une ou plusieurs pathologies chroniques et présentant au moins cinq molécules ou principes actifs prescrits pour une durée supérieure ou égale à 6 mois* » (191). Cela représente donc une grande partie des patients de plus de 65 ans atteints de cancers. La solution aide alors les pharmaciens à analyser les interactions médicamenteuses et les contre-indications, assurant ainsi une meilleure prise en charge des patients. Cette collaboration entre Viatris et Posos montre comment les

technologies avancées peuvent transformer la pratique pharmaceutique et améliorer les soins aux patients (192).

De façon moins conventionnelle, Sanofi a établi un partenariat avec McLaren Racing dans le but d'optimiser ses processus de production pharmaceutique, optimiser l'efficacité énergétique et l'optimisation des lancements des médicaments, et à terme transformer l'entièreté de la chaîne de valeur. Cette collaboration s'appuie sur le transfert de méthodologies issues de la Formule 1 en matière d'analyse de données et de gestion de la performance industrielle. Grâce à l'analyse de données, à l'intelligence artificielle et à l'apprentissage automatique, les deux entreprises ont réussi à réduire les arrêts de production jusqu'à 50 % et à améliorer les changements de format sur les lignes de fabrication de 40 % (193).

- L'investissement minoritaire

L'investissement minoritaire permet aux entreprises pharmaceutiques de surveiller les tendances émergentes tout en limitant leur exposition financière. L'investissement minoritaire se situe à mi-chemin entre le partenariat et le rachat, mais il est généralement plus proche du partenariat sur plusieurs plans, notamment en ce qui concerne le niveau d'engagement, le contrôle stratégique et la flexibilité. Néanmoins, l'influence exercée sur l'entreprise cible reste limitée sans être actionnaire majoritaire, et les retours sur investissement peuvent être incertains (194).

Sanofi a par exemple investi 180 millions de dollars pour 15% du capital de Owkin dans l'objectif de développer des traitements contre quatre types de cancers : le cancer du poumon, le myélome multiple, le mésothéliome et le cancer du sein. Owkin est une start-up spécialisée dans l'intelligence artificielle appliquée à la recherche pharmaceutique, pour améliorer la découverte de médicaments et la recherche clinique grâce à l'IA. Cette nouvelle collaboration vise à utiliser l'IA pour faciliter le diagnostic, anticiper l'évolution des maladies et optimiser les essais cliniques (195).

- Le rachat

Les laboratoires pharmaceutiques investissent de plus en plus également dans le rachat total de start-up. L'avantage d'un rachat d'entreprise est d'éviter la période de recherche et développement puisqu'elle est gérée par l'entreprise rachetée, de diminuer les risques et d'accéder directement à la solution et à un potentiel nouveau

marché. Dans ce business model, ce sont les start-ups et investisseurs qui prennent le plus de risques. Toutefois, le coût élevé de ces opérations, les risques d'échec d'intégration culturelle et les incertitudes réglementaires en font une option pouvant être risquée (194).

4.2. Limites et défis éthiques et réglementaires

Le développement, la promotion et l'utilisation de médicaments sont soumis à un cadre réglementaire et à des considérations éthiques strictes. Du point de vue éthique, l'utilisation de médicaments doit respecter les quatre principes fondamentaux : le respect de l'autonomie du patient, la non-malfaisance, la bienfaisance et la justice (196). Cela implique d'assurer un accès équitable aux traitements et aux stratégies « Beyond the Pill », de garantir la confidentialité des données médicales et de promouvoir une communication transparente entre les PDS et les patients, leurs aidants, et les associations de patients.

4.2.1. Liens avec les professionnels de santé

La charte de la visite médicale, instaurée en 2004, encadre strictement les pratiques de promotion des médicaments par les délégués médicaux. Elle vise à garantir une information de qualité, conforme aux exigences réglementaires, et à promouvoir le bon usage des médicaments auprès des professionnels de santé. Selon cette charte, la visite médicale doit être exclusivement informative, sans objectif commercial direct. Le délégué médical est tenu de présenter les spécialités pharmaceutiques dans le respect des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), des posologies, des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, et des modalités de remboursement. Il doit également se conformer aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'ANSM (111).

La qualité de l'information repose sur (111):

- des supports documentés et actualisés, validés par le pharmacien responsable ;
- une formation continue des délégués médicaux, attestée par des certificats, et régulièrement mise à jour ;

- une présentation orale encadrée, évaluée par des responsables scientifiques pour garantir sa conformité aux exigences réglementaires.

La charte interdit toute forme de publicité trompeuse ou comparative non objective. Elle impose également la remise obligatoire de documents au médecin, tels que le résumé des caractéristiques du produit, les modalités de remboursement, et les avis de la Commission de la transparence (111).

Les entreprises pharmaceutiques peuvent tirer parti de leurs relations existantes avec les payeurs, les systèmes de santé et les groupes de médecins pour lancer de nouvelles activités « Beyond the Pill ». Cependant, la loi les oblige à documenter et à facturer la valeur marchande de tout service ou solution supplémentaire fourni à leurs clients, spécifique à cette industrie. En France, ce cadre réglementaire est défini par la loi dite « anti-cadeaux », instaurée en 1993 (197) et renforcée par des textes législatifs et décrets, notamment la loi d'encadrement des avantages de 2020. Cette loi interdit aux entreprises de santé de proposer des avantages, qu'ils soient financiers ou en nature, aux professionnels de santé, sauf dans des cas spécifiques (198).

Les dérogations autorisées concernent les activités de recherche, de conseil ou de formation, à condition qu'elles soient justifiées par une convention formelle et soumises à une procédure de déclaration ou d'autorisation auprès des ordres professionnels. Toute hospitalité ou rémunération doit être proportionnée et liée à une activité légitime. Les avantages de valeur négligeable (par exemple, des brochures à faible coût unitaire) ne sont pas soumis à déclaration ou autorisation préalable. Tout avantage supérieur à 10 euros doit être publié sur le site de la transparence. Le non-respect de ces obligations peut entraîner des sanctions pénales et administratives, allant jusqu'à de l'emprisonnement et l'interdiction d'exercer (198).

4.2.2. Liens avec les associations de patients

La collaboration entre l'industrie pharmaceutique et les associations de patients soulève un ensemble de problématiques éthiques et réglementaires.

D'un point de vue réglementaire, les interactions entre laboratoires et associations sont encadrées par des dispositifs normatifs à plusieurs niveaux : législation nationale,

codes de déontologie sectoriels, et recommandations internationales telles que celles de la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) (131) et de la Fédération internationale de l'industrie du médicament (IFPMA) (199). Ces cadres visent à prévenir toute forme de promotion déguisée ou d'instrumentalisation des patients à des fins commerciales. Trois interdictions existent, les industriels ne peuvent pas (200):

- délivrer de médicaments directement aux patients ;
- promouvoir des médicaments soumis à prescription ou remboursés ;
- participer à la présentation des programmes d'ETP aux patients, bien qu'ils puissent participer à leurs créations.

L'application de ces interdictions reste néanmoins hétérogène et parfois sujette à interprétation, ce qui peut fragiliser la confiance entre les acteurs.

Sur le plan éthique, l'un des enjeux majeurs réside dans la préservation de l'indépendance des associations de patients. Le soutien financier ou logistique apporté par les entreprises pharmaceutiques peut, si non-encadré, engendrer des conflits d'intérêts. Les associations de patients, bien qu'elles retirent des bénéfices en termes d'expertise, de notoriété et de motivation, restent préoccupées par les risques liés aux financements et à la gouvernance. Une asymétrie de perception est présente entre les associations et les industriels, notamment sur les modalités de financement, souvent basées sur des dons ou subventions plutôt que sur des contrats formalisés. Il est donc nécessaire que ces partenariats soient fondés sur des principes de transparence, d'équité et de respect de l'autonomie des parties prenantes. La publication systématique des contributions financières, la formalisation des accords de collaboration et l'instauration de mécanismes de gouvernance partagée constituent des outils essentiels pour garantir l'intégrité de ces relations (201).

Des voix associatives et industrielles ont proposé des pistes pour renforcer l'intégrité des partenariats, comme la création d'un fonds public dédié, l'implication des patients dans les essais cliniques dès leur conception, ou encore la mise en place de comités d'experts associatifs. Reconnaître les intérêts divergents entre les acteurs est essentiel pour construire une coopération équilibrée et respectueuse (201).

4.2.3. Contraintes liées à la transition technologique de la santé

Les nouveautés technologiques ont le potentiel de transformer le parcours de soins des patients atteints de cancer. Pour que leur intégration soit réussie, il est nécessaire que l'humain reste au centre de la prise de décision médicale. L'IA et les autres outils doivent donc compléter et améliorer l'expertise des cliniciens, plutôt que de les remplacer (173).

4.2.3.1. Protection des données et respect de la vie privée

L'un des principaux défis éthiques dans le domaine des soins de santé est la protection des données personnelles des patients. L'analyse de grandes quantités de données, y compris les dossiers médicaux électroniques, les données génétiques et les résultats de tests médicaux, soulève des questions quant à la confidentialité et à la sécurité de ces données. L'accès incontrôlé à ces données peut entraîner des violations de la vie privée, et leur utilisation abusive peut avoir de graves conséquences pour les patients.

Pour éviter ces risques, des cadres réglementaires stricts doivent être mis en place pour garantir la protection des données. Le règlement général sur la protection des données (RGPD) en Europe est un exemple de cadre qui impose des règles strictes sur la collecte, le stockage et le traitement des données personnelles. Cependant, le respect de ces règles peut représenter un défi pour les entreprises qui développent des solutions d'IA. Cela nécessite des investissements importants dans la cybersécurité et des solutions basées sur la blockchain, par exemple, pour s'assurer que les données sensibles restent protégées (202).

4.2.3.2. Transparence des algorithmes et prise de décision médicale

L'un des aspects essentiels de l'utilisation des algorithmes est la transparence des informations qu'ils fournissent pour étayer les décisions médicales. Les systèmes d'IA, en particulier ceux basés sur l'apprentissage, sont souvent des « boîtes noires », ce qui signifie qu'ils peuvent prendre des décisions sans que leurs processus internes soient totalement compréhensibles. Cela pose un problème éthique important, car il est essentiel que les médecins comprennent comment et pourquoi une certaine recommandation est faite afin qu'ils puissent l'expliquer aux patients (203).

La « transparence algorithmique » devient donc un impératif. Les régulateurs et les développeurs doivent travailler ensemble pour créer des algorithmes interprétables qui permettent aux PDS de comprendre et d'évaluer les recommandations faites par l'IA. Une des problématiques est que les algorithmes d'IA sont dynamiques : ils peuvent évoluer au fil du temps à mesure qu'ils sont exposés à de nouvelles données. Cela soulève des questions quant à savoir comment réguler un algorithme qui change constamment, et comment garantir que les versions mises à jour respectent toujours les standards de sécurité et d'efficacité initialement approuvés. La mise en place de processus de surveillance post-commercialisation, semblables à ceux des médicaments, pourrait être une solution pour garantir la sécurité des patients tout au long du cycle de vie d'un algorithme (203).

4.2.3.3. Biais et équité dans les soins

Un défi est aussi de développer des politiques et des programmes qui ciblent les populations vulnérables et de s'assurer que toutes les personnes, indépendamment de leur situation socio-économique, aient accès à des soins de qualité. Cela inclut l'amélioration de l'accès aux informations sur la santé, le renforcement des systèmes de santé dans les régions sous-servies et la promotion de l'équité dans les soins de santé (173).

Un rapport de l'OMS sur l'IA appliquée à la santé souligne que son utilisation peut augmenter les inégalités existantes si les biais dans les algorithmes ne sont pas identifiés et corrigés. Les systèmes d'IA, souvent entraînés sur des données provenant majoritairement de pays à revenu élevé, risquent de ne pas fonctionner correctement pour les populations des pays à faible ou moyen revenu, ni pour les groupes sous-représentés, comme certaines ethnies ou communautés socio-économiques défavorisées. Par exemple, si les données d'entraînement proviennent principalement d'une population spécifique, les recommandations thérapeutiques ou diagnostiques risquent d'être moins adaptées pour d'autres groupes. Cela peut entraîner des disparités dans l'accès aux soins ou dans leur qualité (204).

Pour prévenir ces biais, il est donc crucial d'assurer une diversité des ensembles de données utilisées pour l'entraînement des algorithmes et de mettre en place des mécanismes de surveillance pour détecter et corriger les biais potentiels (203).

4.2.3.4. Acceptation sociale et confiance des patients

Pour que les algorithmes deviennent une composante intégrée et fiable des soins de santé, il est indispensable de bâtir une relation de confiance entre patients et cliniciens, tout en assurant la transparence des technologies utilisées. Le Conseil de l'Europe insiste sur la nécessité de respecter l'autonomie des patients et leur droit à une information claire, conditions essentielles pour maintenir la transparence et renforcer la confiance dans la relation thérapeutique (205).

Il faut alors sensibiliser et d'éduquer les patients aux bénéfices, mais aussi aux limites, des technologies numériques en santé. L'OMS recommande de placer l'éthique et les droits humains au cœur de la conception et de l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le domaine médical, afin d'en maximiser les bénéfices tout en réduisant les risques potentiels (204).

Ainsi, pour favoriser l'utilisation et l'acceptabilité sociale de l'IA en santé, il est nécessaire de respecter les 6 principes proposés par l'OMS (204):

- protéger l'autonomie, promouvoir le bien-être et la sécurité des personnes, ainsi que de l'intérêt public ;
- garantir la transparence, la clarté et l'intelligibilité ;
- encourager la responsabilité et l'obligation de rendre des comptes ;
- garantir l'inclusion et l'équité ;
- promouvoir une IA réactive et durable.

Conclusion

L'évolution de l'immuno-oncologie, marquée par des traitements de plus en plus personnalisés et complexes, a mis en lumière la nécessité d'un accompagnement global du patient. Dans ce contexte, les stratégies « Beyond the Pill » développées par l'industrie pharmaceutique s'imposent comme une réponse innovante, dépassant la simple administration du médicament pour englober des services, des technologies et des partenariats centrés sur le patient.

La qualité de vie devient un indicateur central dans l'évaluation des traitements, au même titre que la survie. Cette évolution s'inscrit dans un contexte de chronicisation croissante des pathologies en oncologie, où les patients vivent plus longtemps avec leur maladie, nécessitant un suivi continu, personnalisé et multidimensionnel. Les stratégies « Beyond the Pill » répondent à cette exigence en intégrant des outils d'éducation thérapeutique, de télésurveillance, de formation des PDS, et de gestion des effets secondaires, contribuant ainsi à une prise en charge plus humaine et durable.

Par ailleurs, ces approches traduisent une transition profonde vers un modèle véritablement centré sur le patient, où le patient n'est plus un simple bénéficiaire de soins, mais un acteur éclairé et engagé de son parcours. L'émergence des patients-experts et des associations de patients favorisent cette évolution vers une médecine plus participative.

En renforçant la confiance des patients et en repositionnant les laboratoires non plus comme de simples fournisseurs de médicaments, mais comme des partenaires de santé à part entière, ces stratégies redéfinissent le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique. Cette transformation s'accompagne d'une évolution progressive de la communication des industriels : initialement centrée sur le produit et ses caractéristiques cliniques, elle s'est élargie à une communication dite « environnement », axée sur la sensibilisation, la prévention et l'éducation. Aujourd'hui, elle tend vers une logique servicielle, intégrant des outils numériques, des programmes d'accompagnement, des plateformes d'information... Cette transition illustre la volonté croissante des laboratoires de s'inscrire dans une démarche globale

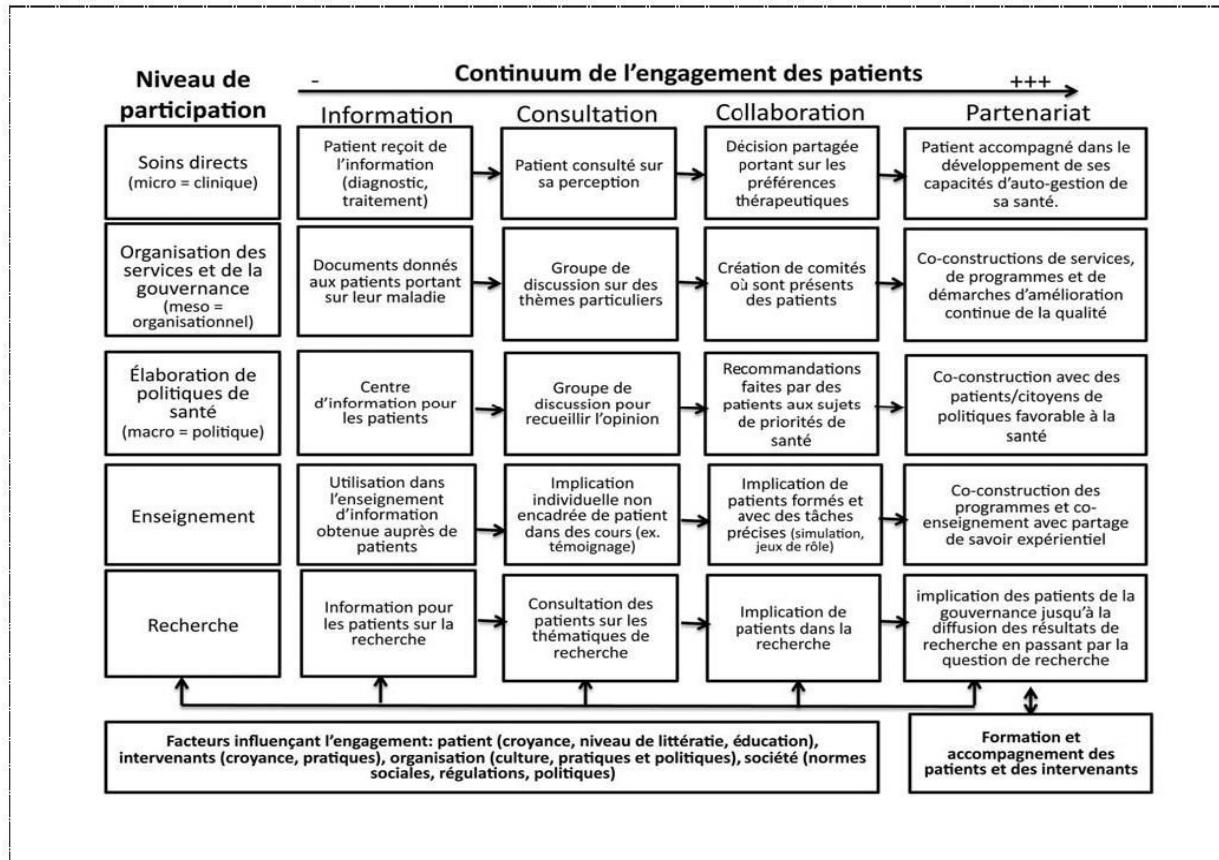
de santé, en apportant des réponses concrètes aux besoins des patients tout au long de leur parcours de soins.

La technologie joue un rôle fondamental dans cette transformation. La télésurveillance, les applications mobiles, les objets connectés, la réalité virtuelle ou encore l'IA, permettent aujourd'hui de suivre les patients à distance, d'anticiper les complications, de personnaliser les traitements et d'améliorer l'adhésion thérapeutique. Ces innovations facilitent la coordination des soins, renforcent la réactivité des équipes médicales et ouvrent la voie à une médecine plus prédictive, préventive et participative.

Si la mise en œuvre des stratégies « Beyond the Pill » en immuno-oncologie reste complexe, notamment avec des défis éthiques, réglementaires ou économiques, ceux-ci sont compensés par les opportunités qu'elles génèrent. Leur succès dépend d'une synergie entre les avancées technologiques, les soins personnalisés et la collaboration intersectorielle. Cela pourrait transformer non seulement le traitement du cancer, mais aussi l'approche globale des soins de santé dans les années à venir.

Annexes

Annexe 1 : Cadre théorique du continuum de l'engagement des patients inspiré de Carman et al. (2013) (79)



Annexe 2 : Études sur les avantages de la réalité virtuelle (149)

Study	Objectives	Procedure	Theoretical framework	Results
Schneider et al. (2011)	To decrease anxiety and reduce perceived treatment time	Chemotherapy	The pacemaker- accumulator cognitive model of time perception Burle and Casini, (2001); Wittmann and Paulus, (2008); Droit-Volet and Gil, (2009)	Reduction of the perceived time during the intervention
Li et al. (2011)	To evaluate the benefits of therapeutic VR games to help children cope with hospital anxiety and depression	Hospitalization		Decrease in depression
Espinosa et al. (2012)	To induce positive emotions and improve emotional wellbeing	Hospitalization		Improvement of distress and happiness level; Increase of positive emotions (joy, relaxation); Decrease of negative emotions (sadness, anxiety)
Bafios et al. (2013)	To induce positive emotions and improve the emotional wellbeing of patients with metastatic cancer	Hospitalization	Fredrickson's theory (2001) broaden-and-build theory; Fredrickson, (2001)	Increase in positive emotions (joy, relaxation); Decrease in negative emotions (sadness, anxiety)
Li et al. (2016)	To alleviate symptoms of psychological distress and promote patient autonomy through low-cost VR distraction	At home		Relaxing environment for most participants
Atzori et al. (2018)	To control pain in young patients during venipuncture with VR distraction	Painful procedure Venipuncture	The Eccleston and Crombez's (1999) Attention Pain Theory; Eccleston and Crombez, (1999)	Decrease in pain
Birnie et al. (2018)	To manage pain (pain management) in young patients using distraction in VR	Painful procedure: Implantable Venous Access (IVAD)		Fun and enjoyable pain management; Interactivity, engagement, and pleasure influence the sense of presence resulting in a decrease in the intensity of acute pain
Glennon et al. (2018)	To determine the effects of VR on pain and anxiety	Painful procedure: Bone marrow aspiration and biopsy		No significant effects on pain and anxiety
Bani Mohammad and Ahmad, (2018)	To decrease pain intensity and anxiety	Hospitalization		Improvement of morphine analgesia; Decreased anxiety
Chirico et al. (2019)	To relieve psychological distress through distraction and improve treatment tolerance	Chemotherapy	The Lazarus and Folkman's stress and coping model (1984) Lazarus et al. (1984)	Decreased anxiety after VR and music therapy; More effective than music therapy in decreasing anxiety (NS), depression and fatigue
Gupta and Hande, (2019)	To decrease hospital anxiety	Hospitalization after surgery (mastectomy)		Decreased anxiety and depression
Higgins et al. (2019)	To minimize feelings of anxiety or pain	Ambulatory surgery		Significant improvement in patient anxiety and satisfaction with VR, no decrease in pain intensity
Niki et al. (2019)	To improve the various symptoms of terminal cancer patients	Palliative		Decreased all cancer-related symptoms in both conditions, but NS for the "Places desired to visit but never visited" group
Pizzoli et al. (2019)	To promote emotional wellbeing through two relaxation exercises in VR	Laboratory		Soothing and pleasant state after each relaxation exercise under VR, but more relaxation after the body scan
Sharifpour et al. (2020)	To evaluate the effect of VR therapy on chemotherapy-related pain	Chemotherapy	The gate control theory of pain, Reduction of attentional bias related to pain; Melzack and Wall, (1996)	Improvement in pain intensity, anxiety, catastrophizing and self-efficacy; The positive effect of VR remained constant in the 1st and 2nd follow-up period
Garrett et al. (2020)	To manage chronic pain (chronic pain management) through daily VR therapy	At home		Immersive VR distraction facilitated a sense of presence, drawing attention away from pain; Improved sleep quality and emotional state
Gerçeker et al. (2020)	Distraction under VR: to decrease pain intensity, fear and anxiety related to Huber's needle	Painful procedure Port access		Decreased pain intensity, fear, and needle anxiety in pediatric hematology-oncology patients
Johnson et al. (2020)	To examine the utility of VR for terminal cancer patients	Palliative		Pleasant, useful and globally well tolerated; Tendency to improve pain, fatigue, drowsiness, depression and anxiety (NS)
Scates et al. (2020)	To determine if distraction by immersion in a natural virtual environment can decrease pain intensity and anxiety	Painful procedure: port access, venipuncture, IV station	Kaplan and Kaplan's (1989) attention restoration theory; Kaplan and Kaplan, (1989), psychophysiological stress recovery theory Ulrich et al. (1991)	Increased relaxation and feelings of peace, considerable distraction, reduced frustration
Semerci et al. (2020)	To decrease pain intensity with VR distraction	Painful procedure: Port access		Decrease in pain intensity; Can be considered as a complementary intervention
Tennant et al. (2020)	To determine the effects of VR on psychophysiological symptoms by comparing them to the effects of the iPad	Hospitalization		Decrease in negative symptoms more important with VR; Positive mood regardless of content; Decrease in pain more important with natural content; Decrease in anger more important after high immersion
Buche et al. (2021)	To compare two immersive modalities (participatory vs. contemplative) to listening to music and the presence of a practitioner to improve emotional state after breast surgery	Physiotherapy		Increases in positive emotions (i.e., joy and happiness) and decrease in anxiety regardless of the proposed accompaniment; More intense spatial presence with participatory VR; Reduction in perceived time with VR

Note. NS, Non-Significant.

Bibliographie

1. Baxevanis CN, Perez SA, Papamichail M. Cancer immunotherapy. Crit Rev Clin Lab Sci. 1 août 2009;46(4):167-89.
2. Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer. médecine/sciences. janv 2003;19(1):43-53.
3. Pesse M. Going beyond the pill. Wiley.
4. Jain SH. How Pharma Can Offer More than Pills. Harvard Business Review [Internet]. [cité 16 août 2025]; Disponible sur: <https://hbr.org/2015/07/how-pharma-can-offer-more-than-pills>
5. Yatim KM, Lakkis FG. A Brief Journey through the Immune System. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 7 juill 2015;10(7):1274-81.
6. U.S. department of health and human services : Understanding the Immune System: How it works. sept 2003;
7. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer. janv 2004;4(1):11-22.
8. Galaine J, Godet Y, Adotévi O. Pour comprendre : l'activation lymphocytaire T. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2016;103:S127-31.
9. Cell Division, Cancer | Learn Science at Scitable [Internet]. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-division-and-cancer-14046590/>
10. Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer | Learn Science at Scitable [Internet]. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/proto-oncogenes-to-oncogenes-to-cancer-883/>
11. Cancer Classification | SEER Training [Internet]. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
12. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. Immunity. 25 juill 2013;39(1):1-10.
13. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science. 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
14. Calmels B. Immunologie et cancer : mécanismes d'échappement tumoraux. Springer. 2004;
15. Desbois M, Champiat S, Chaput N. Lever la tolérance immunitaire en cancérologie. Bull Cancer (Paris). 1 janv 2015;102(1):34-52.
16. Bruchard M, Ghiringhelli F. Microenvironnement tumoral - Cellules régulatrices et cytokines immunsuppressives. médecine/sciences. 1 avr 2014;30(4):429-35.

17. Guo Q, Zhou Y, Xie T, Yuan Y, Li H, Shi W, et al. Tumor microenvironment of cancer stem cells: Perspectives on cancer stem cell targeting. *Genes Dis.* 1 mai 2024;11(3):101043.
18. Godiyal Y, Maheshwari D, Taniguchi H, Zinzuwadia SS, Morera-Díaz Y, Tewari D, et al. Role of PD-1/PD-L1 signaling axis in oncogenesis and its targeting by bioactive natural compounds for cancer immunotherapy. *Mil Med Res.* 18 déc 2024;11(1):82.
19. Rojas F, Hernandez S, Lazcano R, Laberiano-Fernandez C, Parra ER. Multiplex Immunofluorescence and the Digital Image Analysis Workflow for Evaluation of the Tumor Immune Environment in Translational Research. *Front Oncol.* 27 juin 2022;12.
20. Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
21. Osipov A, Murphy A, Zheng L. Chapter Two - From immune checkpoints to vaccines: The past, present and future of cancer immunotherapy. In: Wang XY, Fisher PB, éditeurs. *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 2019 [cité 6 sept 2025]. p. 63-144. (*Immunotherapy of Cancer*; vol. 143). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X19300181>
22. Kyttaris VC. Chapter 66 - New treatments of systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, éditeur. *Systemic Lupus Erythematosus (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2021 [cité 6 sept 2025]. p. 629-39. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128145517000660>
23. Jacques Y, Mortier E. Le renouveau de l'interleukine 2 - Modèle revisité et nouvelles applications thérapeutiques. *médecine/sciences*. 1 juin 2016;32(6-7):612-8.
24. Goubet AG, Derosa L, Marabelle A, Zitvogel L. Anticorps monoclonaux en oncologie : déclencher une réponse immunitaire en plus de la réduction tumorale spécifique. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mars 2018;202(3):707-35.
25. Thau L, Asuka E, Mahajan K. Physiology, Opsonization. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534215/>
26. Plesner T, Krejcik J. Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 4 juin 2018;9.
27. VIDAL [Internet]. [cité 16 août 2025]. Mogamulizumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mogamulizumab-25957.html>
28. Barrière S, El-Ghazzi N, Garcia M, Guièze R. Anticorps bispecifiques en oncohématologie : applications et perspectives. *Bull Cancer (Paris)*. 1 oct 2021;108(10, Supplement):S195-204.
29. Hathaway L. Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. *ResearchGate* [Internet]. oct 2018

[cité 16 août 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-blinatumomab_fig1_328010027

30. Demaria O, Gauthier L, Vetizou M, Blanchard Alvarez A, Vagne C, Habif G, et al. Antitumor immunity induced by antibody-based natural killer cell engager therapeutics armed with not-alpha IL-2 variant. *Cell Rep Med.* oct 2022;3(10):100783.
31. Birrer MJ, Moore KN, Betella I, Bates RC. Antibody-Drug Conjugate-Based Therapeutics: State of the Science. *J Natl Cancer Inst.* 1 juin 2019;111(6):538-49.
32. Dr. Arya Mariam Roy. *Cancer News.* 2023 [cité 16 août 2025]. Antibody Drug Conjugates. Disponible sur: <https://binaytara.org/cancernews/article/antibody-drug-conjugates>
33. Immune Checkpoint Inhibitors - NCI [Internet]. 2019 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>
34. Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, Siddiqui BA, Singh P, Nagarajan A, et al. Immune checkpoint therapy—current perspectives and future directions. *Cell.* 13 avr 2023;186(8):1652-69.
35. VIDAL [Internet]. [cité 16 août 2025]. Ipilimumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ipilimumab-23415.html>
36. VIDAL [Internet]. [cité 16 août 2025]. Trémélimumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tremelimumab-100513.html>
37. Definition of neoadjuvant therapy - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/neoadjuvant-therapy>
38. Mittendorf EA, Burgers F, Haanen J, Cascone T. Neoadjuvant Immunotherapy: Leveraging the Immune System to Treat Early-Stage Disease. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 17 juin 2022;(42):189-203.
39. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 août 2025]. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer du sein triple négatif. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396878/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein-triple-negatif
40. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 août 2025]. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3589754/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnpc
41. Kreidieh FY, Tawbi HA. The introduction of LAG-3 checkpoint blockade in melanoma: immunotherapy landscape beyond PD-1 and CTLA-4 inhibition. *Ther Adv Med Oncol.* 1 janv 2023;15:17588359231186027.

42. OPDUALAG 240 mg/80 mg, [Internet]. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20456_OPDUALAG_PIC_INS_AvisDef_CT20456.pdf
43. Opdualag Approved to Treat Advanced Melanoma - NCI [Internet]. 2022 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/fda-opdualag-melanoma-lag-3>
44. Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. médecine/sciences. 1 avr 2019;35(4):316-26.
45. Gustave Roussy [Internet]. [cité 16 août 2025]. Les cellules CAR-T. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
46. Delville M. VIDAL. 2025 [cité 16 août 2025]. Les cellules CART, une révolution thérapeutique dans la prise en charge du cancer. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31108-les-cellules-car-t-une-revolution-therapeutique-dans-la-prise-en-charge-du-cancer.html>
47. Broussais F, Bay JO, Boissel N, Baruchel A, Arnulf B, Morschhauser F, et al. DESCAR-T, le registre national des patients traités par CAR-T Cells. Bull Cancer (Paris). 1 oct 2021;108(10, Supplement):S143-54.
48. Tang TCY, Xu N, Nordon R, Haber M, Mickl lethwaite K, Dolnikov A. Donor T cells for CAR T cell therapy. Biomark Res. 1 avr 2022;10(1):14.
49. Wang W, Liu Y, He Z, Li L, Liu S, Jiang M, et al. Breakthrough of solid tumor treatment: CAR-NK immunotherapy. Cell Death Discov. 20 janv 2024;10(1):40.
50. Reiss KA, Angelos MG, Dees EC, Yuan Y, Ueno NT, Pohlmann PR, et al. CAR-macrophage therapy for HER2-overexpressing advanced solid tumors: a phase 1 trial. Nat Med. avr 2025;31(4):1171-82.
51. Pan K, Farrukh H, Chittepu VCSR, Xu H, Pan CX, Zhu Z. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. J Exp Clin Cancer Res CR. 31 mars 2022;41(1):119.
52. Chen K, Liu M ling, Wang J cheng, Fang S. CAR-macrophage versus CAR-T for solid tumors: The race between a rising star and a superstar. Biomol Biomed. 1 juin 2024;24(3):465-76.
53. Lantz O, Girard N, Vivier É, Miossec P. Vaccins thérapeutiques anti-tumoraux. Bull Académie Natl Médecine. 1 déc 2024;208(9):1254-7.
54. Di Lorenzo G, Buonerba C, Kantoff PW. Immunotherapy for the treatment of prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol. sept 2011;8(9):551-61.
55. Ouzaid I, Ravery V. Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues. Prog En Urol. 1 oct 2011;21(9):595-8.
56. Higano CS, Armstrong AJ, Sartor AO, Vogelzang NJ, Kantoff PW, McLeod DG, et al. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective

- registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 1 déc 2019;125(23):4172-80.
57. Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, Nair SK. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2024;21(7):489-500.
58. Zaidi N, Jaffee EM, Yarchoan M. Recent advances in therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev Cancer*. juill 2025;25(7):517-33.
59. Moderna & Merck Announce 3-Year Data For mRNA-4157 (V940) in Combination With KEYTRUDA(R) (pembrolizumab [Internet]. [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://feeds.issuerdirect.com/news-release.html?newsid=7833349731277438&symbol=MRNA>
60. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomed Pharmacother*. 1 avr 2020;124:109821.
61. Marron TU, Ryan AE, Reddy SM, Kaczanowska S, Younis RH, Thakkar D, et al. Considerations for treatment duration in responders to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2 mars 2021;9(3):e001901.
62. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28:iv119-42.
63. Bilusic M, Gulley JL. Neoadjuvant Immunotherapy: An Evolving Paradigm Shift? *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 juill 2021;113(7):799-800.
64. Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2021;18(6):345-62.
65. Chen Y, Liu Q, Chen Z, Wang Y, Yang W, Hu Y, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden status for prediction of response to chemotherapy and targeted therapy in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 14 mai 2019;38(1):193.
66. Fidelle M, Derosa L, Routy B, Zitvogel L. Contourner la résistance à l'immunothérapie des cancers : interventions centrées sur le microbiome intestinal. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 avr 2021;205(4):364-82.
67. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2019;18(3):197-218.
68. HAS - Avis économique - Keytruda (pembrolizumab) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/keytruda_26102021_avis_economique_2022-01-25_18-44-55_970.pdf
69. de Poumourville G. Les cellules CAR-T : prix, efficience et soutenabilité en France. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2024;208(5):590-601.

70. Baseilhac É, Heng C, Dorizon D. Prices and costs of anticancer drugs: realities, issues and perspectives. 2018;
71. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 17 août 2025]. Parcours de santé, de soins et de vie. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/article/parcours-de-sante-de-soins-et-de-vie>
72. Parcours de soins – Onco Guyane [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.onco-guyane.fr/patients-et-proches/parcours-de-soins/>
73. de Camargo JD, Delponte V, Costa AZS, da Silva Souza RC. Survie des patients en oncologie traités par l'équipe de soins palliatifs d'un hôpital de São Paulo, au Brésil. *Can Oncol Nurs J.* 1 avr 2022;32(2):190-7.
74. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649.
75. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present and Future Developments. *J Pain Symptom Manage.* mars 2017;53(3):630-43.
76. Bouëtté G, Esvan M, Apel K, Thibault R. L'outil d'évaluation de la prise alimentaire EPA® (ou SEFI®) comme test de dépistage de la dénutrition en médecine générale : étude prospective non interventionnelle multicentrique. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 mars 2019;33(1):30.
77. Rosas S, Paço M, Lemos C, Pinho T. Comparaison entre l'Échelle Visuelle Analogue et l'Échelle d'Évaluation Numérique dans la perception de l'esthétique et de la douleur. *Int Orthod.* 1 déc 2017;15(4):543-60.
78. Marino P, Bannier M, Moulin JF, Gravis G. Rôle et utilisation des *Patient reported outcomes* (PROs) dans la prise en charge des patients en oncologie. *Bull Cancer (Paris).* 1 juin 2018;105(6):603-9.
79. Pomey MP, Flora L, Karazivan P, Dumez V, Lebel P, Vanier MC, et al. Le « Montreal model » : enjeux du partenariat relationnel entre patients et professionnels de la santé. *Santé Publique.* 26 mars 2015;1(HS):41-50.
80. Attias-Donfut C. Le rôle central des aidants. *L'école Parents.* 2014;609(4):13-6.
81. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 août 2025]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
82. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
83. Gombert MN, Marty S, Hoarau H, Colombani F, Francis-Oliviero F, Salesses F, et al. L'infirmière de coordination en cancérologie de Nouvelle-Aquitaine, un profil

professionnel, des actions et des pratiques spécifiques auprès des patients atteints de cancer. *Rech Soins Infirm.* 2024;158(3):45-57.

84. Pennetier A, Falcowski S, Picard N. Parcours de soins d'un patient atteint de cancer, du diagnostic à l'officine. *Actual Pharm.* 1 oct 2018;57(579):46-9.
85. La Psycho-Oncologie – Société Française et Francophone de Psycho-Oncologie [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://sffpo.fr/la-psychoncologie/>
86. AFSOS - Place des thérapies complémentaires dans les soins oncologiques de support [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2019/04/Place-des-th%C3%A9rapies-compl%C3%A9mentaires-dans-les-soins-oncologiques-de-support-AFSOS.pdf>
87. Association Symbiose [Internet]. [cité 17 août 2025]. Association Symbiose. Disponible sur: <https://association-symbiose.fr/>
88. Les 111 des Arts Paris – Des images pour adoucir les maux [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://les111desartsparis.fr/>
89. RoseUp Association [Internet]. [cité 17 août 2025]. RoseUp Association - Face aux cancers, osons la vie ! Disponible sur: <https://www.rose-up.fr/>
90. IMAGYN | Initiative des Malades Atteintes de cancers Gynécologiques [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/>
91. La Ligue contre le cancer | Ligue contre le cancer [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/>
92. Accueil - Ellye [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ellye.fr/>
93. AF3M [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/>
94. Cancer Support France [Internet]. [cité 17 août 2025]. Cancer Support France support those touched by cancer in France. Disponible sur: <https://cancersupportfrance.org/>
95. Jeune & Rose [Internet]. [cité 17 août 2025]. Association Jeune & Rose. Disponible sur: <https://www.jeuneetrose.fr/>
96. Étincelle [Internet]. [cité 17 août 2025]. Étincelle. Disponible sur: <https://www.etincelle.asso.fr/>
97. EP#4 ESCPXEtincelle [Internet]. 2023 [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://open.spotify.com/episode/5sqPOvWvYARaQe68k9F7kd>
98. Friconneau M, Archer A, Malaterre J, Salama F, Ouillade MC. Le patient-expert - Un nouvel acteur clé du système de santé. *médecine/sciences.* 1 déc 2020;36:62-4.
99. Université des Patient·es -Sorbonne [Internet]. [cité 18 août 2025]. Université des Patient·es -Sorbonne. Disponible sur: <https://www.udp-sorbonne.fr/>

100. Boudier F, Bensebaa F, Jablanczy A. L'émergence du patient-expert : une perturbation innovante. Innovations. 11 oct 2012;39(3):13-25.
101. HAS - Communication et sécurité du patient [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/boite_a_outils.pdf
102. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 août 2025]. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble
103. FICHE : OUTILS DE COMMUNICATION POUR LA RELATION MEDECIN-MALADE [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/approches_bon_deroulement_consultation.pdf
104. El Chami C, Meunier-Beillard N, Binquet C, Lepage C, Lejeune C. Thérapies ciblées et immunothérapie : positionnement dans le champ de l'innovation et enjeux pour le processus de décision thérapeutique. Bull Cancer (Paris). 1 oct 2024;111(10):955-66.
105. Saint-Pierre M, Sévigny A. Approche individuelle et collective sur la continuité des soins. Santé Publique. 17 août 2009;21(3):241-51.
106. executive insight | healthcare consultants [Internet]. [cité 18 août 2025]. Beyond the Pill – A Global Study. Disponible sur: <https://www.executiveinsight.ch/en/insights/beyond-pill-global-study>
107. La stratégie beyond-the-pill : un nouveau business model [Internet]. CRIP Pharma. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://crip-pharma.fr/etudes-dossiers/dossiers/la-strategie-beyond-pill-un-nouveau-business-model/>
108. Légifrance - Article L5122-1 - Code de la santé publique - [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689929/
109. ANSM [Internet]. [cité 18 août 2025]. Informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines et diffusées par les entreprises pharmaceutiques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/informations-relatives-a-la-sante-humaine-ou-a-des-maladies-humaines-et-diffusees-par-les-entreprises-pharmaceutiques>
110. ANSM [Internet]. [cité 18 août 2025]. Le contrôle de la publicité des médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/le-controle-de-la-publicite-des-medicaments>
111. Leem - Charte de la visite médicale.pdf [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2024-09/charter%20vm%20signee%202015%202010%202014%20%283%29_1.pdf
112. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur

le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.

113. ANSM [Internet]. [cité 18 août 2025]. Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>
114. Michels D, Rebhan C, Ghosh P. Beyond the pill: How to improve the customer experience in pharma.
115. Kejariwal M. (PDF) Marketing Strategies For Pharmaceutical Industry - A Review. ResearchGate [Internet]. 9 août 2025 [cité 18 août 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/366529934_Marketing_Strategies_For_Pharmaceutical_Industry_-_A_Review
116. How pharma can harness educational content for an HCP engagement strategy [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://pharmaphorum.com/wp-content/uploads/2019/12/A4-M3-Whitepaper-AW-WEB.pdf>
117. Roche - Cancer du poumon : et si on parlait de l'immunothérapie ? [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://rochepro.fr/aires-therapeutiques/oncologie/cancer-bronchique/telechargez-commandez.html>
118. presseportal.ch [Internet]. 2018 [cité 18 août 2025]. MSD met l'accent sur la recherche dans le domaine de l'immuno-oncologie au niveau mondial. Disponible sur: <https://www.presseportal.ch/fr/pm/100053016/100821165>
119. ResearchGate [Internet]. [cité 18 août 2025]. (PDF) Détermination du sens clinique d'un changement pour les questionnaires de qualité de vie relative à la santé en cancérologie. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/333891659_Determination_du_sens_clinique_d'un_changement_pour_les_questionnaires_de_qualite_de_vie_relative_a_la_sante_en_cancerologie
120. ANSM-yescarta-carte-alerte-patient-pds-v3-2023-02.pdf [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/06/20230306-marr-yescarta-carte-alerte-patient-pds-v3-2023-02.pdf>
121. Cassan M. Usages et attentes des Français à l'égard du digital en matière d'information sur leur santé. 2016;
122. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 18 août 2025]. Manuels MSD pour le grand public. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil>
123. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 18 août 2025]. Immunothérapie anticancéreuse - Cancer. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/cancer/prevention-et-traitement-du-cancer/immunotherapie-anticancereuse>
124. Christodoulou M. Treating cancer as a game. Lancet Oncol. 1 juill 2012;13(7):668.

125. Kato PM, Cole SW, Bradlyn AS, Pollock BH. A Video Game Improves Behavioral Outcomes in Adolescents and Young Adults With Cancer: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 1 août 2008;122(2):e305-17.
126. Mon Immuno® Poumon [Internet]. Mon Cancer. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://mon-cancer.com/articles/mon-immuno-poumon/>
127. Immunotoon - Traitement des cancers par immunothérapie anti-tumorale [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.immunotoon.com/>
128. Qu'est-ce que le trafic de référence et comment le calculer | DashThis [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://fr.dashthis.com/kpi-examples/referral-traffic/>
129. Fiche métier Chef de projets santé / Cheffe de projets santé | MétierScope par France Travail [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://candidat.francetravail.fr/metierscope/fiche-metier/H1105/chef-de-projets-sante-cheffe-de-projets-sante>
130. Leem - Responsable des affaires publiques [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-des-affaires-publiques>
131. EFPIA patient organisations [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://efpia.eu/relationships-code/patient-organisations/>
132. Roche | Charte des relations Roche France et associations de Patients [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/groupe-roche/responsabilite/responsabilite-societale/engagements-patients-societe-civile/charter-associations-patients>
133. Roche - Interaction with patient organisations 2024.pdf [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://assets.roche.com/f/176343/x/cd7aad028f/patient-org-template-for-roche-website-fy2024.pdf>
134. France [Internet]. [cité 18 août 2025]. Les patients et les aidants. Disponible sur: <https://innovativemedicine.jnj.com/france/nos-engagements/les-patients-et-les-aidants>
135. Télésanté : télémédecine (téléconsultation, télésurveillance...) [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34696>
136. La télésurveillance [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/telesurveillance>
137. Amouin S, Brureau L, Parnot C, Picchi H, Le Roy A, Barhli A, et al. Optimizing the management of immune-related adverse events and survival in patients with thoracic cancer receiving immunotherapy through artificial intelligence (electronic patient-reported outcomes): The IMPATHI study. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2025;112(2):149-56.
138. Hazim AZ, Ruan G, Pritchett J, Anderson B, Leventakos K, Egan A. Remote patient monitoring for early detection of immune checkpoint inhibitor therapy-related

pneumonitis in high-risk patients: A pilot-feasibility study. J Clin Oncol. juin 2024;42(16_suppl):e13806-e13806.

139. Franzoi MA, Ferreira AR, Lemaire A, Rodriguez J, Grosjean J, Ribeiro JM, et al. Implementation of a remote symptom monitoring pathway in oncology care: analysis of real-world experience across 33 cancer centres in France and Belgium. Lancet Reg Health – Eur [Internet]. 1 sept 2024 [cité 18 août 2025];44. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762\(24\)00172-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762(24)00172-8/fulltext)
140. Buonanno P, Marra A, Iacovazzo C, Franco M, De Simone S. Telemedicine in Cancer Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Med Malden Mass. 1 mars 2023;24(3):226-33.
141. Levine DM, Ouchi K, Blanchfield B, Saenz A, Burke K, Paz M, et al. Hospital-Level Care at Home for Acutely Ill Adults. Ann Intern Med. 21 janv 2020;172(2):77-85.
142. Rapport_EFPIA_Industry_support_for _education_and_access_to_telemedecine.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2025]. Disponible sur: https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2024/06/20242003_IFPMA_NfG_Telemedicine.pdf
143. Novartis Foundation [Internet]. [cité 18 août 2025]. Telemedicine Toolkit. Disponible sur: <https://www.novartisfoundation.org/past-programs/digital-health/telemedicine-toolkit>
144. ACCUEIL - Moovcare® vous alerte dès les premiers signes de troubles afin que vous puissiez intervenir plus tôt. [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.moovcare.com/fr/>
145. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA. 11 juill 2017;318(2):197-8.
146. Cancer du poumon: partenariat entre BMS France et Sivan pour déployer le logiciel de télésurveillance Moovcare - TICpharma [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ticpharma.com/story?ID=1238>
147. Chow R, Drkulec H, Im JHB, Tsai J, Nafees A, Kumar S, et al. The Use of Wearable Devices in Oncology Patients: A Systematic Review. The Oncologist. 1 avr 2024;29(4):e419-30.
148. Deschler-Baier B, Krebs M, Kroiss M, Chatterjee M, Gundel D, Kestler C, et al. Rapid response to selpercatinib in RET fusion positive pancreatic neuroendocrine carcinoma confirmed by smartwatch. Npj Precis Oncol. 31 juill 2024;8(1):167.
149. Buche H, Michel A, Blanc N. Use of virtual reality in oncology: From the state of the art to an integrative model. Front Virtual Real [Internet]. 4 août 2022 [cité 18 août 2025];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/virtual-reality/articles/10.3389/frvir.2022.894162/full>

150. Mohammad EB, Ahmad M. Virtual reality as a distraction technique for pain and anxiety among patients with breast cancer: A randomized control trial. *Palliat Support Care*. févr 2019;17(1):29-34.
151. UCHealth MGB for. Virtual reality helps patients cope with difficult cancer treatments [Internet]. UCHealth Today. 2022 [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.uchealth.org/today/virtual-reality-helps-patient-cope-with-difficult-cancer-treatments/>
152. Cancer IND. Médecine de précision [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/parcours-de-soins/principaux-traitements/medecine-de-precision>
153. Xiang W, Yu L, Chen X, Herold MJ. Artificial Intelligence in Cancer Immunotherapy: Navigating Challenges and Unlocking Opportunities. *Engineering*. 1 janv 2025;44:12-6.
154. Olawade DB, Clement David-Olawade A, Adereni T, Egbon E, Teke J, Boussios S. Integrating AI into Cancer Immunotherapy—A Narrative Review of Current Applications and Future Directions. *Diseases*. 20 janv 2025;13(1):24.
155. Intelligence artificielle: personnaliser les soins oncologiques aux HUG - HUG [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/actualite/personnaliser-davantage-soins-oncologiques-grace>
156. Yoo SK, Fitzgerald CW, Cho BA, Fitzgerald BG, Han C, Koh ES, et al. Prediction of checkpoint inhibitor immunotherapy efficacy for cancer using routine blood tests and clinical data. *Nat Med*. mars 2025;31(3):869-80.
157. Bera K, Braman N, Gupta A, Velcheti V, Madabhushi A. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2022;19(2):132-46.
158. Qi YJ, Su GH, You C, Zhang X, Xiao Y, Jiang YZ, et al. Radiomics in breast cancer: Current advances and future directions. *Cell Rep Med*. 17 sept 2024;5(9):101719.
159. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol*. 1 sept 2018;19(9):1180-91.
160. Simon-Thomas J. Cancers du sein : de l'imagerie de pointe à l'intelligence artificielle, l'image au service de l'innovation pour mieux comprendre les tumeurs et mieux traiter les femmes [Internet]. Institut Curie - Espace presse. 2024 [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://presse.curie.fr/?p=29598>
161. Hernie-Vitic A. HAS - Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. 2014;
162. ASPE [Internet]. 2024 [cité 18 août 2025]. Comparing Prescription Drugs in the U.S. and Other Countries: Prices and Availability. Disponible sur: <http://aspe.hhs.gov/reports/comparing-prescription-drugs>

163. Rapport PIPAME- Enjeux et perspective des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments.pdf [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/Publications/2017/dossiers-dge/2017-03-pipame-faconnage-pharmaceutique-rapport.pdf>
164. Abecassis P, Coutinet N. V. Du modèle blockbuster au modèle custombuster. Repères. 6 déc 2018;95-114.
165. Incremental Cost-Effectiveness Ratio - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/incremental-cost-effectiveness-ratio>
166. Leem - Qualité de vie des personnes malades : les réponses de l'innovation .pdf [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier%20PTherapeutique%202014%20vu%20cjf%202020%2003%202014%20-%20Vdu%2024.03.2014%20.pdf>
167. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2025 [cité 18 août 2025]. NICE - Homepage. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/>
168. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [Internet]. [cité 18 août 2025]. Ministère du Travail - La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
169. Hughes D. Les conflits d'intérêts des groupes de défense de patients financés par l'industrie pharmaceutique : le cas du remboursement public des médicaments. 2013;
170. RPPS : le répertoire partagé des professionnels de santé [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/vie-cabinet/installation-liberal/rpps>
171. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 août 2025]. HAS - Cureety Techcare. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3455755/fr/cureety-techcare
172. Digital Health Market Size And Share | Industry Report, 2030 [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/digital-health-market>
173. Parikh RB, Basen-Enquist KM, Bradley C, Estrin D, Levy M, Lichtenfeld JL, et al. Digital Health Applications in Oncology: An Opportunity to Seize. JNCI J Natl Cancer Inst. 31 mai 2022;114(10):1338-9.
174. Raza MA, Aziz S, Noreen M, Saeed A, Anjum I, Ahmed M, et al. Artificial Intelligence (AI) in Pharmacy: An Overview of Innovations. Innov Pharm. 12 déc 2022;13(2):10.24926/iip.v13i2.4839.
175. Posos | Accueil [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.posos.co/>

176. Juisci [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.juisci.com/fr>
177. Voluntis Solutions [Internet]. Voluntis. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.voluntis.com/solutions/>
178. Elekta Kaiku | Life Sciences | Products | Elekta [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.elekta.com/products/life-sciences/elekta-kaiku/>
179. Solutions | Verily | Alphabet Precision Health Company [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://verily.com/solutions>
180. Sadhwani A, Chang HW, Behrooz A, Brown T, Auvigne-Flament I, Patel H, et al. Comparative analysis of machine learning approaches to classify tumor mutation burden in lung adenocarcinoma using histopathology images. *Sci Rep.* 16 août 2021;11(1):16605.
181. IoT in Healthcare Solutions | Microsoft Azure [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://azure.microsoft.com/en-us/solutions/healthcare-iot>
182. Nuance Communications [Internet]. [cité 18 août 2025]. Nuance - AI conversationnelle pour la Santé et l'Engagement Client | Nuance FR-CH. Disponible sur: <https://www.nuance.com/fr-ch/index.html>
183. Samsung ch_fr [Internet]. [cité 18 août 2025]. Samsung Health | Applications et Services | Samsung Suisse. Disponible sur: https://www.samsung.com/ch_fr/apps/samsung-health/
184. Samsung Electronics America [Internet]. [cité 18 août 2025]. Virtual Care Platform & Telehealth Solutions | Samsung Business. Disponible sur: <https://www.samsung.com/us/business/solutions/industries/healthcare/virtual-care-and-monitoring-platform-with-vivify/>
185. MetaMedicsVR [Internet]. [cité 18 août 2025]. MetaMedicsVR. Disponible sur: <https://metamedicsvr.com/>
186. Healthcare technology solutions and services | IBM [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ibm.com/industries/healthcare>
187. Darmon S, Daniel N, Tang R. Vers de nouveaux horizons thérapeutiques : des alliances stratégiques entre entreprises tech et groupes pharmaceutiques pour stimuler l'innovation.
188. Evidence Solutions | Real-World Evidence | Flatiron Health [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://flatiron.com/real-world-evidence>
189. Microsoft. Novartis and Microsoft announce collaboration to transform medicine with artificial intelligence [Internet]. 2019 [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://news.microsoft.com/source/2019/10/01/novartis-and-microsoft-announce-collaboration-to-transform-medicine-with-artificial-intelligence/>
190. Troy J. Tempus Announces New Strategic Collaboration with Pfizer to Advance Oncology Therapeutic Development [Internet]. Tempus. 2023 [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.tempus.com/news/tempus-announces-new-strategic-collaboration-with-pfizer-to-advance-oncology-therapeutic-development/>

191. Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
192. Collaboration Viatris et Posos [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.posos.co/articles/bilan-partage-de-medication-liberer-le-pharmacien-de-la-charge-administrative-au-benefice-dun-temps-dedie-a-la-relation-patient-viatris-et-posos-poursuivent-leur-collaboration-autour-dune-nouvelle-solution>
193. La Formule du succès de Sanofi & McLaren Racing | Sanofi [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/magazine/notre-science/driving-excellence-biopharma-formula-success-mclaren-racing>
194. Trésor D générale du. Direction générale du Trésor. 2021 [cité 18 août 2025]. Prise de participation dans les start-ups françaises : prédateur ou développement ? Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2021/02/11/prise-de-participation-dans-les-start-ups-francaises-predation-ou-developpement>
195. Owkin et Sanofi : naissance d'une collaboration prometteuse [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://infonet.fr/actualite/acquisitions/owkin-sanofi-collaboration/>
196. Verspieren P. Tom L. Beauchamp, James F. Childress, Les Principes de l'éthique biomédicale , Traduit de l'anglais (américain) par Martine Fisbach. Les Belles Lettres, 2008, 648 pages, 39 €. Études. 1 nov 2008;409(11):XXXVI-XXXVI.
197. LOI n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social.
198. Décret n° 2020-730 du 15 juin 2020 relatif aux avantages offerts par les personnes fabriquant ou commercialisant des produits ou des prestations de santé. 2020-730 juin 15, 2020.
199. IFPMA [Internet]. [cité 18 août 2025]. IFPMA - Initiatives Archive. Disponible sur: <https://www.ifpma.org/initiatives/>
200. Industriels et associations de patients : cadre réglementaire [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.emfps.fr/article/industriels-et-associations-de-patients-cadre-reglementaire>
201. Leem - Associations de patient et entreprises du médicament: quels questionnements éthiques? .pdf [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-02/Actescodeem%281%29.pdf>
202. IA : comment être en conformité avec le RGPD ? [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/intelligence-artificielle/ia-comment-etre-en-conformite-avec-le-rgpd>
203. Martineau JT, Godin FR. Tour d'horizon des enjeux éthiques liés à l'IA en santé. Éthique Publique Rev Int D'éthique Sociétale Gouv [Internet]. 27 sept 2023 [cité 19 août 2025];(vol. 25, n° 1). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/ethiquepublique/7978>

204. OMS - Premier rapport mondial sur l'IA appliquée à la santé [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-06-2021-who-issues-first-global-report-on-ai-in-health-and-six-guiding-principles-for-its-design-and-use>

205. Conseil de l'Europe - Application de l'IA dans les soins de santé [Internet]. [cité 19 août 2025]. Disponible sur: <https://rm.coe.int/cdbio-2023-7rev3-ai-report-new-banner-f/1680b1bff4>

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Dupont

Prénom : Arthur

Titre de la thèse : Stratégies « Beyond the Pill » en Immuno-oncologie :

Etat des lieux, Défis et Opportunités pour l'Industrie Pharmaceutique

Mots-clés : Immunologie, Oncologie, Immunothérapie, Médecine personnalisée, Stratégies « Beyond the Pill », Accompagnement du patient, Santé numérique, Intelligence artificielle, Innovation pharmaceutique, Industrie pharmaceutique

Résumé :

L'immuno-oncologie révolutionne le traitement du cancer en stimulant le système immunitaire plutôt qu'en ciblant directement les cellules tumorales. Cependant, la variabilité des réponses thérapeutiques nécessite une approche personnalisée et un accompagnement global des patients. Dans ce contexte, les stratégies « Beyond the Pill » sont de plus en plus développées par les laboratoires pharmaceutiques. Elles intègrent une transformation de leurs stratégies de communication, de nouvelles offres de services et de nouvelles technologies numériques pour améliorer l'efficacité des traitements et la qualité de vie des patients. Ces initiatives repositionnent les laboratoires comme partenaires de santé, favorisant une médecine plus participative et centrée sur le patient. Malgré des défis éthiques et économiques, ces solutions offrent des opportunités importantes, ouvrant la voie à une prise en charge plus prédictive et durable.

Membres du jury :

Président : Carnoy Christophe, Professeur des Universités, Département de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Rogel Anne, Maître de Conférences des Universités, Département de Pharmacie, Université de Lille

Membres extérieurs : Kaplon Hélène, Docteure en Pharmacie et Docteure en Sciences spécialité en Immuno-oncologie, Paris
Vallet Inès, Docteure en Pharmacie, Paris