



Modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique et nouvelles stratégies thérapeutiques en immuno-oncologie

Aurélie Lombard

► To cite this version:

Aurélie Lombard. Modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique et nouvelles stratégies thérapeutiques en immuno-oncologie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02130065

HAL Id: dumas-02130065

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02130065>

Submitted on 15 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 15 Mars 2019

PAR

Mlle Aurélie LOMBARD

Née le 28 Mai 1991 à Saint Tropez

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique
et nouvelles stratégies thérapeutiques en immuno-oncologie

JURY :

Président et Directeur de thèse : M. Le Docteur Joseph Ciccolini

Membres : M. Sylvain Fouliard

Mme Le Docteur Florence Gattacceca

M. Le Professeur Dominique Barbolosi

Liste des enseignants

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE
--

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT
--

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
--

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Aux membres du jury,

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse et président de jury Joseph CICCOLINI, pour avoir accepté de diriger et de présider le jury de cette thèse. Merci de m'avoir transmis la passion de la pharmacocinétique et d'avoir été mon premier mentor. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre confiance et votre soutien.

Merci à Sylvain FOULIARD d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Pour avoir été un maître de stage formidable, pour sa pédagogie, son attention et sa patience légendaire. Merci de m'avoir accompagnée et enrichie tout le long de mon stage chez Servier, pour tout ce que tu m'as appris et pour m'avoir poussée à réfléchir toujours plus. Enfin merci pour ton aide précieuse lors de la rédaction de cette thèse, pour tous tes conseils et ta gentillesse.

Merci à Florence GATTACCECA et Dominique BARBOLOSI d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail.

À l'équipe Servier,

Merci à Marie-Hélène BRILLANCEAU, Audrey DELMAS et Hélène LELIEVRE de m'avoir si bien accueillie sur ce projet.

Merci à Adrien TESSIER, Glenn GAUDERAT et Karl BRENDDEL pour leurs conseils, leur patience et leur aide précieuse sur ce projet, notamment avec les logiciels SAS et NONMEM.

Je souhaite également remercier Michelle DERET, ainsi que tous les membres de l'équipe PK pour leur accueil chaleureux et la bonne humeur ambiante.

Merci à ma famille, à mes amis,

À mes parents,

Merci pour tout ! Merci de m'avoir accompagnée à toutes les étapes de ma vie. Pour votre amour, pour votre affection et pour avoir toujours cru en moi. Merci pour votre éducation et pour m'avoir transmis une grande partie des valeurs qui m'animent aujourd'hui.

À mes sœurs,

Merci d'avoir toujours été là pour moi. On n'a pas toujours vécu ensemble mais à chaque fois que l'on se trouve toutes les trois c'est tout comme, c'est ça la famille ! Merci d'être comme vous êtres, un peu folle comme Papa !

À mes grands-parents,

Pour m'avoir montré que l'amour traverse les âges, même s'il résonne parfois très très fort...

Merci à Thomas Ballotti, mon amour de fac et bien plus encore. Ma vie ne serait pas la même sans toi. Je ne me sens jamais aussi bien que lorsque je suis près de toi. Merci de me supporter et de me soutenir au quotidien ou à distance. Je t'aime tellement fort mon gros chat !

Merci à Alexia Ramadier pour m'avoir toujours soutenu et supporté depuis la P1, tu as toujours su me faire rire même quand ce n'était pas la joie ! Tu resteras à jamais mon Raptor préféré et l'une des plus belles rencontres de ma vie. Tu me manques beaucoup depuis que tu es partie dans ta campagne ! Tiens-toi bien cette fois et n'oublie pas, je t'aime !

Merci à Élodie Mestivier, Bianca Giorsetti, Amandine Prato et Gillou Seta (un peu quand même), le crew du golfe. Après tant d'années et moult péripéties, c'est toujours avec grand plaisir que l'on se retrouve dans les quatre coins de l'Europe...

Merci à Maelle Malka d'être toujours un rayon de soleil ! Pour ces bons moments passés à Marseille et à Paris.

Merci à mes bébés chats Justine Barbier, Margot Rouaud et Marine Ucciani pour m'avoir accueillie dans ma nouvelle famille, pour votre folie, votre joie de vivre et votre esprit critique. :D C'était trop bien de se retrouver toutes à Paris !

Merci à Camille Sereni d'être complètement folle ! Pour toutes ces belles années partagées aux 9 rue du Canada !

Plus largement, merci aux pépettes de l'amour Laurie Toullec, Camille Courboules, Myriam Chartoire et Tracy Rabillou pour ces belles années pharma !

Et enfin, merci aux copines du Bench, Clémence Pouzin, Hélène Heck et Laetitia Colombani, car ce stage chez Servier n'aurait pas été pareil sans vous. Merci pour votre soutien, votre bonne humeur et pour tous les cafés, thés et gâteaux partagés.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des enseignants	2
Remerciements	8
Table des matières	12
Figures et tableaux	16
Abréviations	19
 Introduction générale	 23
 <i>Partie I : L'émergence de nouvelles immunothérapies en oncologie</i>	 25
Introduction	26
Le cancer.....	27
1. Qu'est-ce que le cancer ?.....	27
2. Quels sont les facteurs de risque du cancer ?	29
2.1. Facteurs internes	29
2.2. Facteurs externes	29
3. Quelles mesures pour la prévention des cancers évitables ?	31
4. Objectif diagnostic précoce	37
4.1. Dépistage	37
4.2. Détection précoce	39
Le système immunitaire.....	40
1. Qu'est-ce que le système immunitaire ?.....	40
1.1. Immunité innée	40
1.2. Immunité acquise.....	41
2. Le système lymphatique	43
3. Le système immunitaire et cancer	45
3.1. Prise en charge des cellules tumorales par le système immunitaire	45
3.2. Echappement des cellules cancéreuses au système immunitaire.....	48
3.2.1. Liaison LT – CPA ou LT – cellules tumorales.....	48

3.2.2.	Environnement immunosuppresseur	49
3.2.3.	Adaptation et résistance des cellules cancéreuses	50
L'immunothérapie		51
1.	Qu'est-ce que c'est l'immunothérapie ?	52
2.	Les différentes stratégies d'immunothérapies existantes	52
2.1.	Thérapies à base d'anticorps monoclonaux	54
2.1.1.	Anticorps monoclonaux non conjugués	54
2.1.2.	Anticorps monoclonaux conjugués	55
2.1.3.	Anticorps bispécifiques	55
2.2.	Anticorps modulateurs	55
2.2.1.	Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4	56
2.2.2.	Anticorps monoclonaux anti-PD-1	56
2.2.3.	Autres anticorps monoclonaux modulateurs	56
2.3.	Thérapies vaccinales	57
2.4.	Cytokines stimulatrices	58
2.5.	Thérapies cellulaires à base de lymphocyte T	58
2.6.	Virus oncolytiques	60
2.7.	Bactéries	61
3.	Classification des immunothérapies	62
4.	Intérêts et limitations de l'immunothérapie	62

Partie II : La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique dans le développement des médicaments et application..... 67

Introduction	68
Généralités	71
1. Généralités sur la Pharmacocinétique et la Pharmacodynamie	71
1.1. L'absorption	71
1.2. La distribution	72
1.3. L'élimination	72
2. L'analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	73

2.1.	Analyse non-compartmentale.....	74
2.2.	Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique	74
2.3.	Approches de population.....	78
2.3.1.	Modélisation pharmacocinétique de population.....	79
2.3.1.	Modélisation pharmacodynamique de population.....	79
2.3.1.1.	Modèle Emax sigmoïde.....	80
2.3.1.2.	Emax simple	80
2.3.1.3.	Modèle linéaire	82
2.3.1.4.	Modèle log-linéaire.....	82
2.3.2.	Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de population	82
3.	Intérêts de la modélisation mathématique dans le développement pharmaceutique	83
3.1.	Etudes translationnelles	83
3.2.	Détermination de doses efficaces, de schémas thérapeutiques optimaux	84
3.3.	Adaptation posologique et suivi thérapeutique	85
Application : détermination de la concentration active du médicament S par modélisation PD mécanistique		86
1.	Matériels et méthodes.....	91
1.1.	Design des études de cytotoxicité <i>in vitro</i>	91
1.2.	Description des données pharmacodynamiques <i>in vitro</i>	93
1.3.	Représentation des données pharmacodynamiques <i>in vitro</i>	93
1.3.1.	Cinétique des Lymphocytes T-CD3 et des cellules CD123	93
1.3.2.	Cytotoxicité	94
1.4.	Modélisation pharmacodynamique.....	96
1.4.1.	Construction du modèle de base.....	96
1.4.1.1.	Construction du modèle à effets fixes	96
1.4.1.1.1.	Hypothèses	98
1.4.1.1.2.	Conversions molaires	99
1.4.1.1.3.	Equations dynamiques.....	100
1.4.1.1.4.	Effet du Médicament S	101

1.4.1.1.5. Calcul de la Cytotoxicité	102
1.4.2. Construction du modèle à effets aléatoires.....	102
1.4.2.1. Modèle de variabilité interindividuelle.....	102
1.4.2.2. Modèle de variabilité résiduelle	103
1.4.3. Construction du modèle de covariables.....	104
1.5. Stratégie de construction et d'évaluation des modèles	106
1.5.1. Estimation des paramètres	106
1.5.1.1. Fonction Objectif.....	106
1.5.1.2. Bayesian Information Criterion	107
1.5.1.3. Précisions d'estimation.....	108
1.5.2. Evaluation graphique basée sur les prédictions.....	108
1.5.3. Evaluation graphique basée sur des simulations	109
1.5.3.1. Normalized prediction distribution errors	109
1.6. Simulations	109
2. Résultats	110
2.1. Modélisation des données pharmacodynamiques <i>in vitro</i>	110
2.1.1. Modèle de base	110
2.1.2. Modèle de covariables	114
2.1.2.1. Distribution des η	114
2.1.2.2. Modèle COV-E.....	115
2.2. Simulations de la concentration de médicament S active	121
3. Discussion & conclusion	122
Conclusion générale.....	126
Bibliographie.....	127
Annexes.....	158

Figures et tableaux

Figure 1. Les différentes étapes de développement d'un cancer.....	27
Figure 2. Poids des différents facteurs de risque de cancer	30
Figure 3. Paquet de cigarette neutre.....	32
Figure 4. Anticorps monoclonal.....	42
Figure 5. Le système lymphatique	43
Figure 6. Structure d'un ganglion lymphatique.....	44
Figure 7. Prise en charge des cellules tumorales par les cellules de l'immunité.....	46
Figure 8. Liaison d'un lymphocyte T à une cellule présentatrice d'antigène (CPA).....	46
Figure 9. Checkpoints immunologiques régulateurs : stimulation ou inhibition de l'activation lymphocytaire. (Pardoll et al. 2012)	47
Figure 10. L'immunothérapie, c'est quoi ? (Institut Curie).....	51
Figure 11. Immunothérapie : Stratégies thérapeutiques (Morrissey KM et al. 2016)	53
Figure 12. Thérapies cellulaires à base de lymphocytes T (Farkona et al. 2016).....	60
Figure 13. Immunothérapie et chimiothérapie : bénéfices de l'association thérapeutique (Champiat et al. 2015).....	65
Figure 14. L'immunothérapie, une révolution ? (Institut Curie).....	66
Figure 15. Le processus de développement des médicaments	68
Figure 16. Stratégie de détermination de la relation effet - temps par approche de modélisation PK/PD.....	73
Figure 17. Profil pharmacocinétique d'un médicament au cours du temps	75
Figure 18. Diagramme schématique et équations différentielles relatives à un modèle mono-compartimentale pour une administration intravasculaire, et mono- compartimentale et bi-compartimentale pour une administration par voie extravasculaire.	77
Figure 19. Composition des modèles à effets mixtes.....	78

Figure 20. Représentation graphique des relations concentration-effet selon un modèle Emax sigmoïde, Emax, linéaire, log-linéaire	81
Figure 21. Représentation des concentrations en Lymphocytes T-CD3 et en cellules CD123 en fonction du temps sur une échelle cartésienne et une échelle semi-logarithmique.....	94
Figure 22. Représentation de la cytotoxicité normalisée par les conditions contrôle en fonction du temps obtenues lors de l'étude 5, groupées par concentrations en médicament S, stratifiées par type cellulaire et par ratio Effecteur-Target.....	95
Figure 23. Représentation schématique du modèle pharmacodynamique.....	97
Figure 24. Cytotoxicité : Graphiques Diagnostiques représentant les prédictions de population ou individuelles en fonction des observations, les résidus pondérés conditionnels en fonction des prédictions de population et en fonction du temps, les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population et en fonction du temps	113
Figure 25. Cytotoxicité : NPDE en fonction des prédictions de population et en fonction du temps.....	114
Figure 26. Distribution de la variabilité interindividuelle de l'EC50 estimée par le modèle de base.....	114
Figure 27. Cytotoxicité : Graphiques diagnostiques - modèle de base vs modèle COV-E, représentant les Prédictions individuelles en fonction des observations, les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population et du temps pour le modèle de base et pour modèle COV-E	117
Figure 28. Cytotoxicité : NPDE - modèle de base vs modèle COV-E, représentant les NPDE en fonction des observations, et en fonction du temps pour le modèle de base et pour modèle COV-E	118
Figure 29. Représentation de la Cytotoxicité observée en fonction des concentrations en synapse prédites groupée par études sur une échelle semi-logarithmique.	119

<i>Figure 30. Représentation de la Cytotoxicité observée en fonction des concentrations en synapse prédites stratifiée par ratio Effecteur-Target sur une échelle semi-logarithmique, sur laquelle se superpose les interquartiles du range de concentrations en synapse initiales associées à l'interquartile du range de cytotoxicité engendrée</i>	<i>120</i>
<i>Figure 31. Simulations de concentration active de médicament S réalisées à partir des données patients</i>	<i>121</i>
<i>Tableau 1. Classification des leucémies myéloïdes aigües l'Organisation mondiale de la Santé (2016)</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 2. Expression moyenne de CD123 par cellule, déterminer par cytométrie en flux.....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 3. Tableau descriptif des conditions initiales et finales des études in vitro</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 4. Paramètres Pharmacodynamiques du Modèle de base</i>	<i>111</i>
<i>Tableau 5. Paramètres Pharmacodynamiques du modèle COV-E</i>	<i>116</i>

Abréviations

γ	Coefficient de Hill
ε	Erreur résiduelle
θ	Paramètre de population prédit
θ_i	Paramètre individuel prédit pour l'individu i
η	Différence entre la valeur du paramètre chez un individu i et celle dans la population
η_i	Variabilité interindividuelle de l'individu i
ω^2	Variance estimée de η
Y	Données observées
AML	Leucémie myéloïde aigüe
AMT_{CD123}	Quantité initiale de cellules CD123
AMT_{CD3}	Quantité initiale de lymphocytes T-CD3
$AMT_{CD3\ m}$	Quantité initiale de LT-CD3 médiane
AMT_{CD3i}	Quantité initiale de LT-CD3 de l'individu i
AMT_{MS}	Quantité initiale de Médicament S
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BIC	« Bayesian information criterion »
CAR	« Chimeric antigen receptors »
CD	Cluster de différenciation
$CD123_{libre}$	Nombre de récepteurs CD123 libres
$CD3_{libre}$	Nombre de récepteurs CD3 libres
CIRC	Centre de recherche sur le cancer
COV-E	Modèle comportant un « effet étude »
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
CPI	Check point immunologique
CSAPA	Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CTLA-4	« Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 »
CTLA-4	« Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 »

CV	Coefficient de Variation
CWRES	Résidus conditionnels pondérés
ddl	Degré de liberté
DV	Observations
EC50	Concentration en synapse causant la moitié de l'effet maximal
EC80	Concentration en synapse causant 80 % de l'effet maximal
Emax	Effet maximal
F	Données prédites par le modèle
FIH	« First in human »
FO	Fonction objectif
FOCE	Estimation conditionnelle de premier ordre
GM-CSF	« Granulocyte macrophage colony-stimulating factor »
IDO	Indoléamine 2,3-dioxygénase
IIV	Variabilité interindividuelle
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
IPRED	Prédictions individuelles
IWRES	Résidus pondérés individuels
Kdeg _{CD123}	Constante de dégradation des cellules CD123
Kdeg _{CD3}	Constante de dégradation des LT-CD3
Kgo _{CD123}	Constante de prolifération des cellules CD123
Koff	Constante dissociation
Koff _{CD123}	Constante dissociation du complexe MS _{CD123}
Koff _{CD3}	Constante dissociation du complexe MS _{CD3}
Kon	Constante d'association
Kon _{CD123}	Constante d'association du médicament S aux cellules CD123
Kon _{CD3}	Constante d'association du médicament S aux LT-CD3
LAG-3	« Lymphocyte-activation gene 3 »
LAG-3	« Lymphocyte-activation gene 3 »
LB	Lymphocytes B
LL	Log de la vraisemblance
LRT	« Likelihood Ratio Test »

LT	Lymphocyte T
LT	Lymphocytes T
LT-CD3	Lymphocytes T-CD3
MABEL	« Minimal anticipated biological effect level »
MALT	« Mucosa associated lymphoid tissue »
MICA	« MHC- I chain-related gene A »
MS	Médicament S
MS _{CD123}	Complexe médicament S – cellules CD123
MS _{CD3}	Complexe médicament S – lymphocytes T-CD3
N	Nombre de données observées
n	Nombre de paramètres ajoutés au modèle
n _C (0)	Quantité initiale de cellules CD123 contrôles
n _C (t)	Quantité de cellules CD123 contrôles au cours du temps
NONMEM	« Nonlinear mixed effects modelling »
NPDE	« Normalized prediction distribution errors »
n _T (0)	Quantité initiale de cellules CD123 traitées
n _T (t)	Quantité de cellules CD123 traitées au cours du temps
p	Nombre de paramètres estimés par le modèle
PD	Pharmacodynamie
PD-1	« Programmed cell death protein 1 »
PD-1	« Programmed cell death protein 1 »
PK	Pharmacocinétique
PNNS	Programme national nutrition santé
PRED	Prédictions de population
Ratio E:T	Ratio « Effecteur-Target »
RSE	Précisions d'estimation
$Sd^2(\eta_i)$	Variance des η_i
SE	Erreur standard
Sh	Shrinkage
Slope	Pente
Syn	Synapse

THS	Traitements hormonaux de substitution
TILs	« Tumor-infiltrating lymphocytes »
TIM-3	« T-Cell Immunoglobulin and Mucin domain-containing 3 »
TSN	Traitements substitutifs de la nicotine

Introduction générale

Le cancer est une maladie complexe causée par une combinaison de facteurs intrinsèques, extrinsèques et environnementaux. C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, comptant environ 8,2 millions de décès en 2012 et environ 8,8 millions en 2015 [1]. Aujourd'hui encore, malgré de belles avancées dans les domaines de la compréhension des facteurs de risque, de la détection des cancers, de la prévention, et de la recherche et développement de stratégies innovantes, de nombreux cancers ne peuvent être traités faute de thérapie ou de médicament efficace.

Le système immunitaire est notre rempart dans la protection du corps humain. Or dans le cas d'un cancer, la réponse immunitaire est faible voire inexistante à l'encontre des cellules tumorales qui continuent de se multiplier et de se diffuser dans l'organisme. Ce n'est que récemment que certains facteurs inhibant l'action du système immunitaire à l'encontre des cellules tumorales ont été découverts, tels que l'induction de processus de tolérance et la mise en place d'un environnement tumoral immunosuppresseur limitant la détection et l'élimination des cellules tumorales.

Avec la mise en lumière de son rôle majeur dans la prise en charge des cellules cancéreuses, le système immunitaire est devenu une nouvelle cible thérapeutique pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux, les immunothérapies, qui seront présentées dans une première partie. Ces traitements visent à stimuler le système immunitaire, inhiber les régulations négatives ou à modifier l'environnement tumoral immunosuppresseur afin d'induire une réponse immunitaire forte permettant l'élimination des cellules tumorales.

Malgré le grand espoir que représentent ces thérapies dans la lutte contre le cancer, certaines limites subsistent. Les immunothérapies sont des médicaments biologiques dont la pharmacocinétique (PK) et la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PD) sont peu connues, rendant la détermination des premières doses à administrer à l'homme (first-in-human (FIH)) difficile à définir. De plus, la détermination du FIH est particulièrement

délicate en raison de la sévérité des effets indésirables de nature immunitaire observés chez certains patients, notamment après l'administration d'anticorps modulateurs.

Présentée dans une deuxième partie, la modélisation mathématique représente une approche particulièrement intéressante pour l'analyse des données PK et PD générées au cours du développement d'un médicament. Elle permet notamment d'aider au choix des posologies lors du *first-in-human* grâce à une approche translationnelle, de prendre en considération et d'expliquer l'impact de différents facteurs sur la cinétique et sur l'effet des médicaments en intégrant des données sur différentes échelles, *in vitro*, *in vivo* animal et humaine, qui sont disponibles tout au long du développement clinique.

Une application de l'utilisation de la modélisation PD pour aider le choix de la première dose à administrée à l'homme sera présentée. Cette étude visait à déterminer la concentration active du médicament S, un fragment d'anticorps bispécifique indiqué dans le traitement la leucémie myéloïde aigüe, à partir de données de cytotoxicité *in vitro*, grâce à un modèle mécanistique permettant de relier les concentrations en médicament S présentes dans le milieu réactionnel à son efficacité.

Partie I : L'émergence de nouvelles immunothérapies en oncologie

Introduction

Le corps humain est constitué de plus de 10^{14} cellules. Toutes les informations nécessaires à leur production, leur développement, leur vie ainsi qu'à leur élimination sont présentes dans le génome situé dans le noyau de chaque cellule. Le génome joue un rôle dans le stockage, la reproduction et la régulation d'expression de l'information.

Chaque jour, plus de $2 \cdot 10^9$ cellules meurent et doivent être régénérées pour le bon fonctionnement de l'organisme. Lors de la division cellulaire, des lésions ou des cassures d'ADN peuvent apparaître et donner lieu à des mutations génétiques ou à des aberrations chromosomiques.

Pour réparer ces lésions, le corps humain dispose de différents mécanismes de réparation d'ADN. Ceux-ci permettent d'assurer que la cellule obtenue à l'issue du cycle cellulaire soit porteuse de la bonne information. Dans certains cas, les lésions ne peuvent pas être réparées, et vont conduire à une cellule anormale. Cette cellule anormale va déclencher les processus de mort cellulaire et être éliminée, ou pourra initier le développement d'un cancer.

Le système immunitaire joue un rôle majeur dans l'élimination des agents pathogènes, des cellules anormales et notamment des cellules cancéreuses. Cependant, les cellules tumorales évoluent et parviennent à se cacher des cellules immunitaires, dont l'action est alors nettement diminuée ou quasiment inexistante. Dans ce cas, l'utilisation d'immunothérapie peut aider à stimuler et restaurer l'action du système immunitaire afin d'améliorer la prise en charge et l'élimination des cellules cancéreuses.

Dans cette partie, le développement des cancers, les facteurs de risque, ainsi que les stratégies de prévention et de dépistage de cancers seront présentés. Le système immunitaire, ses acteurs, ainsi que son rôle dans la prise en charge des cellules tumorales sera décrit. Pour finir, une revue des immunothérapies existantes ainsi que des différentes stratégies thérapeutiques visées sera discutée.

Le cancer

1. Qu'est-ce que le cancer ?

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération anarchique de cellules anormales envahissant et détruisant un organe ainsi que les tissus l'avoisinant (*Figure 1*). Ces cellules tumorales se répandent par voie sanguine ou lymphatique, formant de nouvelles tumeurs se développant dans de nouvelles parties du corps, appelées « métastases » [2].

Le développement d'un cancer apparaît en 3 étapes, l'initiation, la promotion et la progression [3] :

- **Initiation** : une mutation génétique irréversible altère les gènes régulant la division d'une cellule, lui conférant des caractéristiques favorables à la croissance. Cette cellule anormale va donc se développer et proliférer pour former un groupe de cellules identiques appelées « tumeur ».
- **Promotion** : d'autres mutations vont toucher l'ADN des cellules anormales, modifiant leur comportement, ainsi que leurs capacités à devenir mature. Ces cellules anormales vont être capables de proliférer de manière anarchique.
- **Progression** : une nouvelle mutation va conférer des capacités d'invasion, permettant aux cellules tumorales de se répandre dans les tissus voisins.

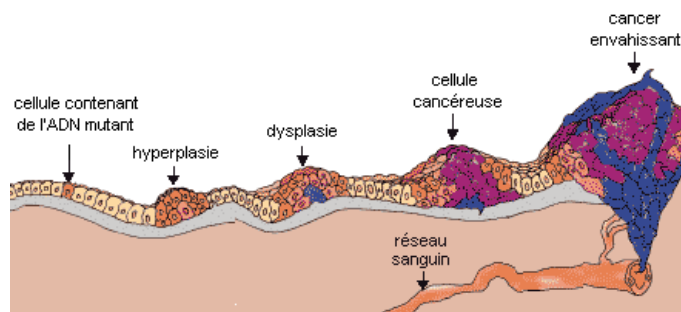


Figure 1. Les différentes étapes de développement d'un cancer

Ainsi, les cellules cancéreuses sont caractérisées par un génome instable conduisant à une succession de mutations génétiques responsables des anomalies fonctionnelles suivantes [4] [5] [6] [7] [8] :

- Une **croissance exagérée** indépendante de facteurs de croissance et insensible aux inhibiteurs de facteurs de croissance,
- Un nombre de **division illimité**, dû à un stade de différenciation moins avancé comparé aux cellules saines, qui après un nombre de mitoses limité, rentrent en sénescence et meurent,
- Des capacités à induire la **néo-angiogénèse**, ce qui permet aux cellules tumorales d'avoir accès à l'oxygène et aux nutriments nécessaires à leur développement, et facilite leur propagation dans l'organisme,
- Des capacités d'**invasion** des tissus, grâce à la sécrétion de protéases permettant la lyse des membranes basales des cellules,
- Une **bioénergétique différente**, peu d'oxygène et de nutriments sont nécessaire à la survie et la prolifération des cellules tumorales,
- Un **échappement à l'apoptose**, la voie de mort cellulaire programmée déclenchée en cas de dommage touchant l'ADN cellulaire,
- Un **échappement au système immunitaire**.

L'identification des mutations génétiques à l'origine de cancers est toujours un challenge. De nouvelles stratégies sont développées afin de détecter les aberrations génétiques présentes chez les patients atteints de cancers, or leurs liens avec la physiopathologie est encore obscure la plupart du temps [6] [7].

2. Quels sont les facteurs de risque du cancer ?

Le développement d'un cancer est un processus complexe résultant d'une combinaison de facteurs propres à l'individu, les « facteurs internes » et de facteurs environnementaux, les facteurs « externes » [3]. L'impact respectif de ces facteurs n'est pas connu avec exactitude et diffère d'un cancer à l'autre. Cependant l'association de plusieurs facteurs ayant un faible impact peut potentialiser les risques et provoquer la survenue d'un cancer.

2.1. Facteurs internes

Les facteurs internes sont relatifs au sexe, à l'âge et la génétique des individus.

Hormis les cancers directement en lien avec le **sexe** des individus, les hommes sont généralement plus touchés que les femmes, notamment concernant les cancers hématologiques [9].

La fondation contre le cancer estime que 60 % des personnes atteintes d'un cancer ont plus de 65 ans [2]. L'augmentation du risque de cancer avec l'**âge** est due à l'accumulation d'altérations subies par les cellules, ainsi qu'à une efficacité amoindrie des mécanismes de réparations d'ADN avec le vieillissement de l'organisme.

Les risques de cancer peuvent également être augmentés en cas de **terrain génétique propice**, soit en agissant de manière synergique avec des facteurs externes, soit si l'individu comporte dans son génome, une mutation génétique favorable au développement d'un type de cancer [10], comme dans le cadre des cancers du sein [11] [12] [13] ou du colon [13] [14] [15].

2.2. Facteurs externes

Les facteurs externes augmentant le risque d'apparition de cancers sont nombreux. Ils sont liés aux modes de vie, à l'environnement des individus [3] [4], ainsi qu'à certains traitements médicamenteux [3] [16]. Le poids de ces différents facteurs est présenté sur la [Figure 2](#).

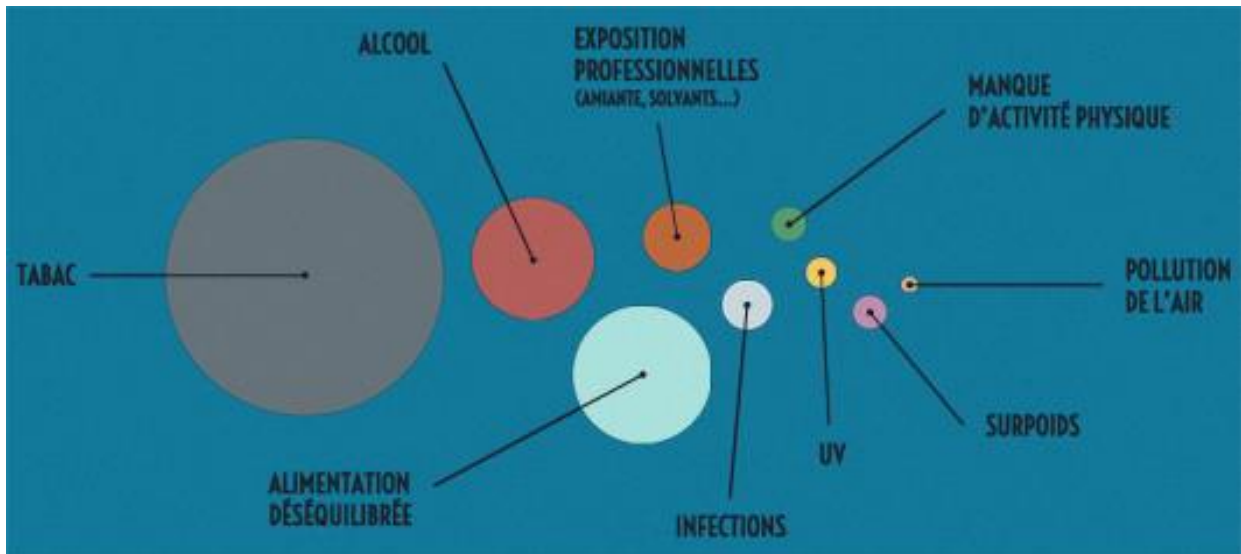


Figure 2. Poids des différents facteurs de risque de cancer [3]

Les facteurs liés aux **modes de vie** des individus sont le tabac, premier facteur de risque, il serait responsable de 18% des cancers, l'alcool, le surpoids et l'obésité, liés à une alimentation déséquilibrée et associée à un manque d'activité physique. L'exposition excessive aux rayons ultra-violet, ainsi que l'exposition à certains virus ou bactéries peuvent également être des facteurs à risque.

Les facteurs liés à l'**environnement** sont également à prendre en considération. Des individus peuvent être mis en contact, notamment dans le cadre d'une activité professionnelle, avec certains produits physiques ou chimiques tels que l'amiante, le benzène, la poussière de bois, ou être exposés à certaines substances polluantes présentes dans l'air, la terre ou l'eau, ainsi qu'à des rayonnements d'origine naturelle, comme le radon, ou artificielle, comme les rayons X.

Les cancers peuvent également être induits par des **traitements médicamenteux**. En effet, l'impact des chimiothérapies, tel que le Melphalan, sur la survenue des cancers du sang et notamment l'apparition de leucémies myéloïdes aigües a été mis en lumière [16], ainsi que le lien entre les traitements hormonaux de substitutions (THS) utilisés lors de la ménopause et cancer de l'endomètre et du sein [3].

3. Quelles mesures pour la prévention des cancers évitables ?

La prévention des cancers est un des grands défis de notre siècle. L'institut national du cancer estime que 4 cancers sur 10 pourraient être évités [3].

Le **tabac** constitue la première cause de mortalité évitable dans le monde et notamment en France où 78 000 décès annuels sont estimés, dont 47 000 décès par cancer [3]. En 2008, pour la lutte contre le tabagisme, l'OMS a mis en place le programme « MPOWER » qui se compose de 6 actions [17] :

- **Monitor** : surveiller la consommation afin de mieux comprendre les problèmes causés par le tabac et améliorer les politiques de prévention,
- **Protect** : protéger la population contre la fumée du tabac, appeler au respect des interdictions de fumer dans les lieux publics en rappelant que même une exposition passive peut-être mortelle,
- **Offer** : offrir une aide à ceux qui veulent renoncer au tabac en intégrant des conseils pour le sevrage tabagique dans les soins de santé primaires et de routines, en leur donnant accès à un numéro de téléphone gratuit afin de répondre à leurs questions (en France – Tabac info service : 3989), en leur donnant accès, si besoin, à une aide médicalisée tels que les traitements substitutifs de la nicotine (TSN), délivrés sans ordonnance et prenant la forme de patches, de gommes à mâcher ou bien de pastilles, et les médicaments à prescription obligatoire tel que le bupropion, qui ont pour effet d'atténuer les symptômes de sevrage tabagique en soulageant notamment les troubles causés par le manque de nicotine, tels que l'anxiété et l'irritabilité,
- **Warn** : mettre en garde contre les dangers du tabagisme, notamment au travers des emballages des cigarettes ainsi que par le biais de campagnes publicitaires percutantes, en rappelant que fumer conduit au développement de nombreux types de cancer, tels que des cancers du poumon, de l'œsophage, du larynx, de la bouche, de la gorge, du rein, de la vessie, du pancréas, de l'estomac et du col utérin,

- **Enforce** : faire respecter l'interdiction de publicité en faveur du tabac, de la promotion et du parrainage,
- **Raise** : augmenter les taxes sur le tabac pour diminuer le nombre de fumeurs ou restreindre leur consommation, limiter la reprise de ceux qui avaient arrêté, et agir comme un effet dissuasif sur les jeunes qui souhaiteraient commencer.

Depuis 2014, la France dispose également d'un programme national de réduction du tabagisme (PNRT) développé dans le cadre du Plan cancer 2014-2019 [3], soutenant les directives de l'OMS. Il vise à renforcer les mesures prises jusqu'alors. L'une des mesures-phare de ce programme consiste notamment en l'instauration d'un paquet de cigarettes « neutre » *Figure 3*. Des forfaits de remboursement des substituts nicotiniques ont également été mis en place. Depuis le 1^{er} Novembre 2016, la sécurité sociale prend en charge les TSN à hauteur de 150 euros par ans et par bénéficiaire [18].



Figure 3. Paquet de cigarette neutre

Il existe également des applications disponibles sur les smartphones, offrant un soutien et un accompagnement personnalisé aux individus voulant renoncer au tabac, telles que l'application « Quit now » lancée en 2012, « J'arrête de fumer avec Michel Cymes » lancée en 2013, et l'application « Tabac info service » lancée en 2015 par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).

Le site www.tabac-info-service.fr recense de nombreuses informations sur les risques liés à la consommation de tabac, des conseils et des questions/réponses élaborées par des professionnels de la santé [19]. Ce site donne également accès à plusieurs méthodes d'arrêt du

tabagisme, à un annuaire répertoriant des professionnels près des lieux de vie, ainsi que de nombreux témoignages d'anciens fumeurs.

La consommation d'**alcool** est la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac, responsable de 49 000 décès chaque année [20], dont 15 000 par cancer [3]. Il est également lié à la survenue de nombreux cancers, tels que ceux de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du foie, du côlon, du rectum et du sein [17]. L'institut national du cancer estime qu'en France, près de 80 % des cancers de l'œsophage, 20 % des cancers du côlon et rectum, ainsi que 17 % des cancers du sein sont dus à la consommation d'alcool [3]. Le risque cancérigène de l'alcool est proportionnel à la quantité ingérée, même si toute consommation régulière, même faible est à risque, notamment pour les femmes enceintes. En France, l'alcoolisation fœtale est la première cause non génétique de handicap mental, touchant 1,3 pour 1 000 naissances par an [20].

En France, l'Inpes a élaboré une stratégie d'action contre la consommation nocive d'alcool au travers du Plan gouvernemental de la lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017. Ce plan consiste à [20] :

- **Limitier et retarder** les premières consommations d'alcool des jeunes, en incitant les adolescents à réduire leurs consommations excessives et en incitant les parents à dialoguer avec leurs enfants afin de leur transmettre les clés d'une consommation responsable non excessive,
- **Réduire les consommations** d'alcool problématiques des adultes, en informant sur les effets néfastes d'une consommation nocive, en offrant une aide et des conseils afin de faciliter la réduction de la consommation d'alcool,
- **Développer les connaissances** utiles à l'action, en rassemblant les données permettant de faire un état des lieux sur la consommation d'alcool dans la population et son évolution, sur la morbidité et la mortalité liées à l'alcool, ainsi qu'en adaptant les recommandations de consommation d'alcool.

L'Inpes s'appuie également sur le plan d'action régional Europe 2012-2020 pour la réduction de l'usage nocif de l'alcool, le Plan cancer 2014-2019 de l'institut national du cancer [3], ainsi que sur la Stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool élaborée par l'OMS en 2008 [17].

Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) proposent gratuitement un soutien et un suivi individuel aux personnes souhaitant une aide pour réduire ou arrêter leur consommation d'alcool. Le site www.alcool-info-service.fr recense de nombreuses informations sur les risques liés à la consommation d'alcool, des conseils et des questions/réponses élaborées par des professionnels de la santé [21]. Une écoute est également offerte par chat ou par téléphone (0980 980 930).

Il existe un risque synergique de développer un cancer en cas de la consommation simultanée de **tabac** et d'**alcool**, notamment un risque multiplié par 45 pour le cancer de la cavité buccale en cas de grande consommation de tabac et d'alcool [3].

Il existe également un lien entre **le surpoids et l'obésité** et de nombreux cancers, tels que ceux de l'œsophage, du côlon, du rectum, du sein, de l'endomètre et du rein [17]. La modification des habitudes alimentaires représente ainsi un autre moyen important de la lutte contre le cancer. Car si une alimentation riche en fruits et légumes et fibres est considérée comme protectrice, une consommation excessive de viande rouge peut augmenter de manière importante la survenue de cancer du côlon et de maladies cardiovasculaires.

En France, le programme national nutrition santé (PNNS) a été lancé en 2001, il a pour objectif d'améliorer l'état nutritionnel de la population [22]. C'est dans ce cadre que l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) souligne, notamment les bienfaits d'une consommation renforcée et régulière de légumineuses, telles que les lentilles, les fèves ou les pois chiches, ainsi que des produits céréaliers peu raffinés, tels que les pains, les pâtes et le riz complet ou semi-complet et souligne l'intérêt de favoriser la consommation d'huiles végétales riches en acide alpha-linolénique, telles que les huiles de colza et de noix. L'Agence appelle cependant à limiter la

consommation de charcuterie et de viande rouge, de sel et de boissons sucrées de type soda ou jus de fruits. Elle rappelle également que la consommation de compléments alimentaires, notamment à base de bêta-carotène, n'est pas recommandée, sauf cas particulier et sous contrôle médicale. La pratique d'une activité physique régulière (30 minutes par jour) et le maintien d'un poids corporel normal associés à un régime alimentaire sain, visent à diminuer considérablement les risques de cancer [23].

Le site internet « manger bouger » a été mis en place dans le cadre du programme national nutrition santé [22]. Ce site recense des informations et des conseils adaptés à chaque tranche d'âge, sur une alimentation équilibrée et sur la pratique d'une activité physique régulière.

Selon l'OMS, les **agents infectieux** sont responsables de près de 22 % des décès par cancer dans les pays en développement et 6 % dans les pays industrialisés. Selon le Centre de recherche sur le cancer (CIRC), les agents les plus fréquemment impliqués dans la survenue de cancers en France sont les papillomavirus (HPV), mis en cause dans les cancers du col de l'utérus, de l'anus, du pénis et de la cavité buccale, la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable de cancer de l'estomac, le virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC), responsable de cancer du foie, ainsi que le virus d'immunodéficience humain (VIH), associé à un risque élevé de développer certains cancers tels que le sarcome de Kaposi, le lymphome hodgkinien et non-hodgkinien, le cancer du col de l'utérus, du foie, des voies aérodigestives et du canal anal [17].

La survenue de cancers liés aux agents infectieux peut-être limiter en évitant la contamination par les virus transmissibles grâce à la vaccination si elle existe, ou en adoptant des mesures de précaution, en détectant et en traitant de manière précoce une infection, et en surveillant régulièrement l'apparition éventuelle de lésions précancéreuses.

Les **radiations** sont également cancérigènes pour l'homme. L'exposition au radon dans les habitations serait la cause de 3 à 14 % des cancers pulmonaires, juste après la fumée du tabac. Elle pourrait être réduite grâce à une aération fréquente, ainsi qu'en appliquant un enduit spécifique sur les sols et les murs des habitations [17].

Les rayonnements UV sont responsables de cancers de la peau et causeraient 70 % des mélanomes. Pour prévenir les effets néfastes du soleil sur la peau, il est recommandé d'éviter l'exposition au soleil aux heures les plus chaudes de la journée, durant lesquelles les rayons sont les plus intenses et les plus dangereux, rechercher l'ombre lors d'activité en plein air, utiliser une protection vestimentaire, tels qu'un chapeau, un T-shirt, surtout pour la protection de la peau fragile des enfants, ainsi que renouveler de manière fréquente l'application de crème solaire haute protection anti-UVA et anti-UVB. Contrairement aux idées reçues, le bronzage artificiel est néfaste pour la peau et est considéré comme cancérigène pour l'homme depuis 2009. Toute exposition, même peu fréquente, entraîne une élévation du risque de cancer cutané [3] [17].

L'**environnement professionnel** peut également être un lieu d'exposition à des produits susceptibles d'augmenter l'apparition de cancers [17]. Plus de 40 agents, mélanges et modes d'exposition sont classés comme cancérigènes professionnels [24] [25] et font partis des agents « CMR », c'est à dire cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. L'institut de veille sanitaire (InVS) estime que 4 à 8,5 % de l'ensemble des cas de cancers recensés en France chaque année, seraient d'origine professionnelle, soit entre 11 000 et 23 000 cas [3]. L'amiante induirait le cancer du poumon et le mésothéliome, les poussières de bois, le nickel, le chrome et l'arsenic seraient en cause dans le cancer des fosses nasales, les amines aromatiques, le goudron de houille et l'arsenic, induiraient le cancer de la vessie et le benzène, les rayonnements ionisants seraient notamment responsables de leucémies [3].

En France, la lutte contre les expositions professionnelles aux substances CMR est menée dans le cadre de plusieurs plans nationaux et européens dont le Plan cancer 2014-2019 [3]. La prévention consiste à évaluer les risques professionnels afin de mieux les maîtriser, à réduire les expositions professionnelles au maximum, voir en remplaçant les produits mis en cause si possible, ainsi qu'à la mise en place de mesures nationales et européennes pour la protection des travailleurs, énoncées notamment dans le plan Santé travail 2010-2014 en France, ou le règlement REACH en Europe, portant sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques.

L'impact de l'**exposition environnementale** à certains agents cancérigènes, est quant à lui, difficile à évaluer notamment en raison de la complexité de l'environnement, du manque d'information reliant le risque de cancers à des niveaux d'expositions faibles à des substances nocives, ainsi qu'à l'écoulement de nombreuses années entre l'exposition et l'apparition éventuelle de la maladie [3]. La pollution atmosphérique est reconnue comme cancérigène depuis 2013, et serait notamment impliquée dans l'apparition de cancer du poumon.

Les principales mesures de prévention sont collectives et consistent à réduire les émissions de polluants dans l'atmosphère, telles que les particules fines, émises à 50 % par le trafic routier et diffusées par les moteurs Diesel. En France, il existe 80 sites de captures qui mesurent en permanence la concentration de ces particules sur le territoire. En cas de dépassement, les pouvoirs publics locaux peuvent réduire la vitesse de circulation sur certaines routes ou opter pour une circulation alternée. D'autres actions sont prévues par le Plan Particules lancé en 2010 [26], ou le Plan d'urgence pour la qualité de l'air lancé en 2015 [27].

4. Objectif diagnostic précoce

Pour beaucoup de cancer, un diagnostic précoce améliore les chances de guérison des patients et limite l'emploi de traitements lourds, ce qui permet également de réduire les séquelles liées à certains traitements.

Il existe deux actions permettant un diagnostic précoce, le **dépistage**, lorsqu'il est possible, consistant à réaliser des examens de détection lorsqu'on se sent en bonne santé, et la **détection précoce**, consistant à identifier les signes d'alerte dès leur apparition.

4.1. Dépistage

Le dépistage consiste en une série d'examens médicaux, répétés à intervalles réguliers, permettant de découvrir la présence éventuelle d'une maladie avant que ses symptômes ne se manifestent. La mise en place de la pratique systématique du dépistage doit répondre à des règles strictes qui tiennent compte de la fréquence de la maladie recherchée, de l'âge des

personne concernées, de la présence ou non de facteurs de risques particulier, de l'absence de symptômes préalables, du rythme des examens, ainsi que d'une qualité technique irréprochable de ces examens [2].

Actuellement, le dépistage n'est possible que pour certains types de cancers. Trois dépistages sont recommandés à l'ensemble de la population, le cancer du sein, du col de l'utérus ainsi que le cancer du gros intestin, colon, rectum. Cependant, le dépistage du cancer de la peau est conseillé pour les personnes à haut risque, ainsi que le dépistage du cancer de la prostate en cas d'antécédents familiaux.

Lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer, par exemple à partir de trois cancers identiques dans la même branche familiale, notamment si une des personnes atteintes est âgée de moins de 50 ans, ou en cas d'apparition de certains cancers chez deux femmes apparentées, tels que le cancer du sein et de l'ovaire, un **dépistage génétique** peut être envisagé. Il consiste à identifier les mutations génétiques héréditaires augmentant le risque de développer un cancer.

Un risque de transmission héréditaire existe uniquement pour certains types de cancers, tels que certains cancers du sein et des ovaires, pour lesquels les mutations BRCA1 et BRCA2 sont incriminées, la polypose adénomateuse familiale colique, une forme rare de cancer du côlon, le syndrome de von Hippel-Lindau, responsable de kystes bénins pouvant se développer en cancer au niveau des reins, le xeroderma pigmentosum, responsable d'une extrême sensibilité aux rayons UV du soleil, conduisant au déclenchement de cancers de la peau très précoce, ainsi que le cancer médullaire de la thyroïde [2].

4.2. Détection précoce

Même en cas de dépistages effectués régulièrement, il est important de rester attentif à certains symptômes. Tout symptôme ne signifie pas l'apparition d'un cancer, cependant une anomalie persistante requiert la consultation d'un médecin. Les signes d'alertes les plus courants sont [2] [3] :

- Des douleurs inexplicables,
- Des problèmes respiratoires ou de la bouche, essoufflements, ulcérations, toux,
- Des problèmes digestifs ou urinaires, brûlures d'estomac, difficultés à uriner,
- Des saignements inexplicables, vaginaux, dans les selles, l'urine, ou les expectorations,
- Des changements ou manifestations physiques inhabituels, perte de poids, grain de beauté.

Le système immunitaire

1. Qu'est-ce que le système immunitaire ?

Le système immunitaire est un ensemble de cellules, de tissus et d'organes, dont la fonction est d'identifier, de maîtriser et de détruire les particules étrangères à l'organisme, en discriminant le « soi » du « non soi » [28]. Il s'attaque aux bactéries, au virus, ainsi qu'aux cellules anormales, telles que les cellules cancéreuses, avant qu'elles n'affectent l'organisme. Pour protéger le corps humain, le système immunitaire dispose de deux lignes d'actions complémentaires, l'immunité innée et l'immunité adaptative [29] [30].

1.1. Immunité innée

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme face à un agent pathogène. Ce système est non spécifique, immédiat et actif dès la naissance. Il est constitué de :

- La **peau et muqueuses**, qui représentent les premières barrières de protection,
- Des **cellules du sang circulant**, les leucocytes circulants, telles que les phagocytes, polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes « natural killer » (NK) et les mastocytes, et les **cellules présentes dans les tissus**, telles que les macrophages,
- Du **complément**, un système enzymatique composé de plus de 20 protéines différentes, qui entraîne la lyse des agents infectieux par chimiotaxie,
- Des **cytokines**, sécrétées en réponse à une infection virale, elles comprennent les interleukines, les chimiokines, et les interférons, elles permettent le recrutement de cellules,
- D'**anticorps naturels polypécifiques**, présents en permanence dans la circulation sanguine, ils assurent une réaction précoce contre les antigènes.

1.2. Immunité acquise

L'immunité acquise fait suite à l'immunité innée et représente la seconde ligne de défense de l'organisme. Elle se développe lorsque l'organisme est exposé à certains agents infectieux et repose sur la reconnaissance, à la surface d'une cellule, d'un antigène spécifique reconnu comme du « non soi ». Elle est spécifique et met en jeu des processus de production de protéines, ce qui implique un délai d'action. Ce système de protection se divise en deux types de réponses, la réponse cellulaire et la réponse humorale, engendrées par des acteurs différents [31] :

- Les **lymphocytes T** (LT) constituent l'**immunité cellulaire**, ils reconnaissent les antigènes grâce aux « T Cell Receptor » (TCR) exprimé à leur surface. Plusieurs populations de lymphocytes T sont acteurs de l'immunité acquise [32] :
 - Les LT-CD8 cytotoxiques qui, une fois activé, ont une action directe sur l'élimination des cellules anormales après reconnaissance des antigènes pathogènes, par lyse des cellules cibles (perforine et granzymes) ou par induction de l'apoptose (fixation de lymphotoxine ou du ligand Fas) [33],
 - Les LT-CD4, aussi appelés LT auxiliaires, ont un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire, et permettent l'activation d'autres cellules de l'immunité au travers d'un contact cellulaire ou grâce à la sécrétion de cytokines.
- Les **lymphocytes B** (LB) constituent l'**immunité humorale**, ils reconnaissent les antigènes grâce aux « B Cell Receptor » (BCR) exprimé à leur surface. Les lymphocytes B jouent plusieurs rôles dans la stratégie immunitaire :
 - Tout d'abord, au contact d'un antigène pathogène, les lymphocytes B s'activent et se différencient en **plasmocytes** capables de produire les immunoglobulines spécifiques permettant la reconnaissance de l'antigène pathogène rencontré. Ces immunoglobulines sont présentées à la surface des plasmocytes ou libérées dans le sang à la recherche d'antigènes, sous une forme soluble appelée « anticorps ». Ces anticorps sont dits « monoclonaux », car ils sont dirigés contre un antigène

unique. Comme présentés sur la *Figure 4*, les anticorps monoclonaux sont constitués de deux chaînes lourdes présentant une région constante (fragment Fc), ainsi que de deux chaînes légères variables. Les régions variables (fragment Fab) constituent le site de reconnaissance et de liaison de l'anticorps à l'antigène. Lorsqu'un anticorps reconnaît son antigène, il s'y fixe pour former un complexe insoluble appelé « complexe immuns ». L'anticorps, tel un marqueur, facilite le repérage et donc la destruction des agents pathogènes par les phagocytes.

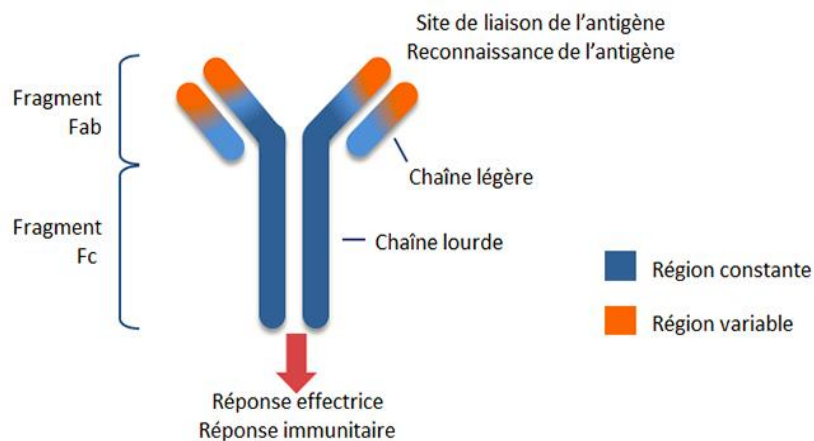


Figure 4. Anticorps monoclonal [34]

- Les lymphocytes peuvent également se différencier en **lymphocytes B mémoires**, mémorisant les caractéristiques de l'antigène pathogène rencontré, afin d'engendrer une réponse immunitaire plus rapide et plus intense en cas de rencontre ultérieure avec ce même agent.
- Les **cellules dendritiques** jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène (CPA) [35]. Lorsqu'elles rencontrent un agent pathogène, elles l'intègrent et le décomposent afin de récupérer les antigènes. Ces antigènes vont ensuite être présentés à la surface des CPA via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il en existe deux types, le CMH-I, reconnu par les LT-CD8 et le CMH-II reconnu par les LT-CD4,
- Les mastocytes, macrophages, monocytes et lymphocytes B peuvent également jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

2. Le système lymphatique

Comme le souligne Choi et ses collaborateurs, le système lymphatique est souvent considéré comme secondaire par rapport au système sanguin, en raison de sa structure et de son rôle mal identifiés dans le passé, alors qu'il devrait simplement être considéré comme « l'autre » système vasculaire [36]. En effet, il présente un rôle fondamental dans la protection du corps humain en participant à l'immunité et à l'élimination des agents pathogènes de l'organisme, mais joue également un rôle dans régulation de la pression tissulaire et dans l'absorption intestinale des corps gras [37].

Contrairement au système sanguin, le système lymphatique n'est pas un système vasculaire circulaire mais linéaire, composé de vaisseaux et d'organes lymphatiques (*Figure 5*).

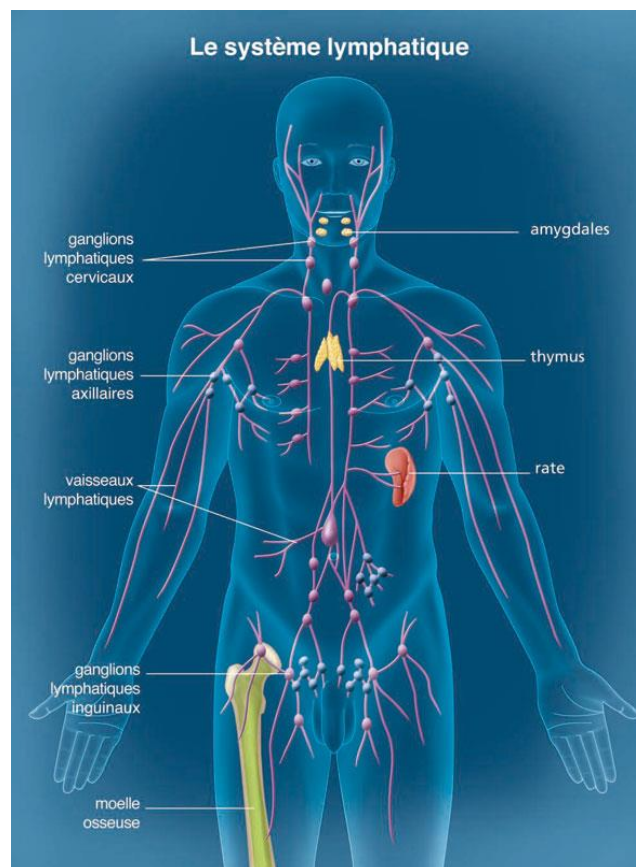


Figure 5. Le système lymphatique [3]

Les organes lymphatiques se divisent en deux classes :

- Les **organes lymphatiques primaires** comprennent la moelle osseuse et le thymus, et sont des lieux de production, de prolifération et de maturation des lymphocytes,
- Les **organes lymphatiques secondaires** se composent des ganglions lymphatiques, de la rate, ainsi que des amygdales et des plaques de Peyer, regroupées dans la terminologie « Mucosa Associated Lymphoid Tissue » (MALT). Ces organes comportent de fortes concentrations en lymphocytes et représentent le lieu d'activation de la réponse immunitaire acquise.

Les ganglions lymphatiques jouent un rôle important dans la protection du corps humain contre des agents pathogène. Situés le long les vaisseaux lymphatiques, ils reçoivent la lymphe circulante et la filtrent afin d'éliminer les bactéries, les virus ou les corps étrangers (*Figure 6*).

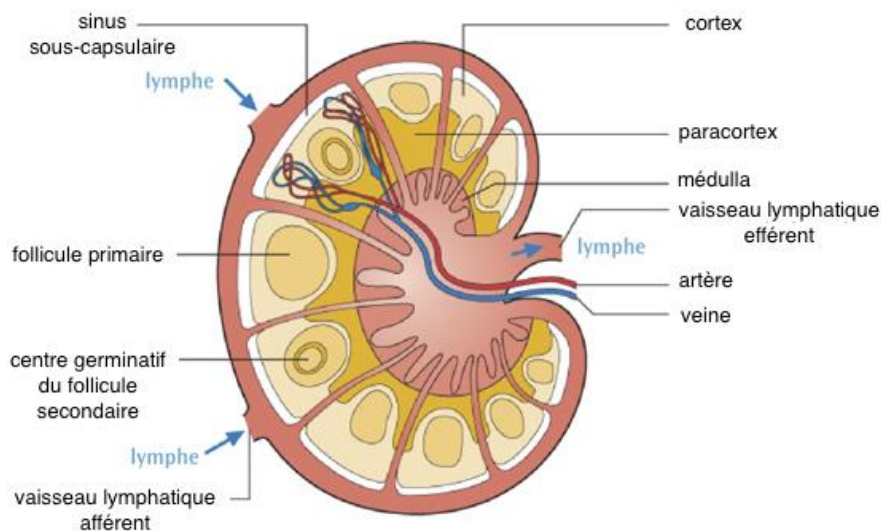


Figure 6. Structure d'un ganglion lymphatique [38]

3. Le système immunitaire et cancer

3.1. Prise en charge des cellules tumorales par le système immunitaire

Comme l'a montré T. Boon et ses collaborateurs de l'institut Ludwig à Bruxelles en 1995, le système immunitaire est capable de reconnaître les tumeurs [39]. La prise en charge des cellules cancéreuses par le système immunitaire fait principalement intervenir les lymphocytes T, les cellules effectrices de l'organisme. Dans une vision idéaliste, elle a lieu selon les étapes suivantes (*Figure 7*) :

- **Libération d'antigènes** : suite à la mort de cellules tumorales, les débris cellulaires, et notamment les antigènes tumoraux vont être libérés, puis reconnus et pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes,
- **Présentation antigénique** : les CPA vont alors migrer vers les ganglions lymphatiques afin de présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T,
- **Activation lymphocytaire** : la fixation de l'antigène au récepteur TCR des lymphocytes T permet la reconnaissance des antigènes tumoraux et entraîne l'activation des lymphocytes T ainsi qu'une expansion clonale,
- **Migration et infiltration lymphocytaire** : Les lymphocytes T activés vont alors parcourir l'organisme à la recherche des cellules anormales, exposant à leur surface l'antigène présenté précédemment par les cellules présentatrice d'antigène. Guidés par les sécrétions de cytokines, les lymphocytes vont ensuite infiltrer l'environnement tumoral,
- **Fixation et cytolysse de la cellule tumorale** : une fois dans l'environnement tumoral, le lymphocyte T va se fixer à une cellule cancéreuse exprimant l'antigène spécifique, puis exercer son activité cytotoxique afin de l'éliminer. La lyse de cette dernière entraîne la libération de débris cellulaires tumoraux qui permettront l'activation de nouvelles cellules immunitaires.

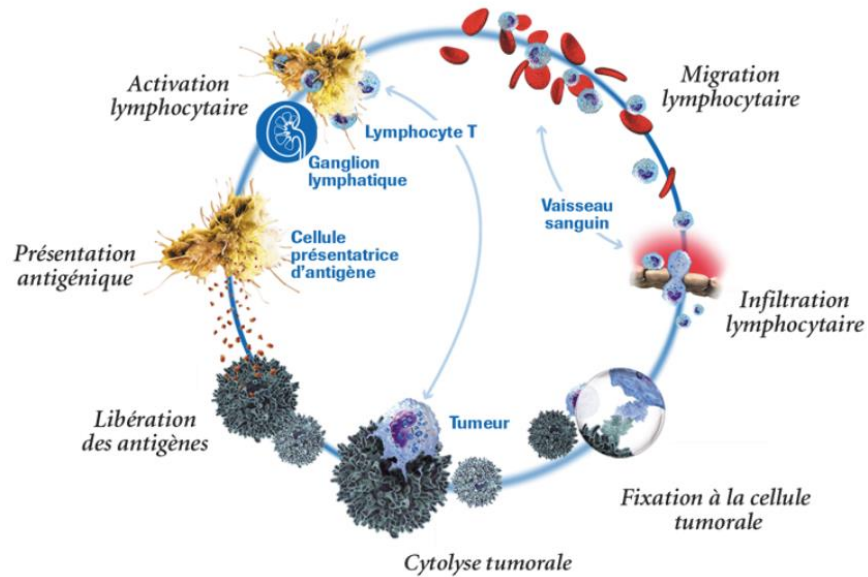


Figure 7. Prise en charge des cellules tumorales par les cellules de l'immunité [40]

L'efficacité cytolytique des LT nécessite un contact stabilisé avec l'antigène tumoral présenté par les cellules présentatrices d'antigène. Les molécules d'adhérence complémentaires présentes à la surface des deux types cellulaires ont pour rôle de stabiliser cette liaison et ainsi de permettre (1) la reconnaissance spécifique de l'antigène tumoral par le LT et son activation, (2) l'envoi d'un signal de co-stimulation engendré par la liaison de la protéine B7 présentée par la cellule présentatrice d'antigène et du cluster de différenciation CD28 présenté à la surface du LT (*Figure 8*) [41].

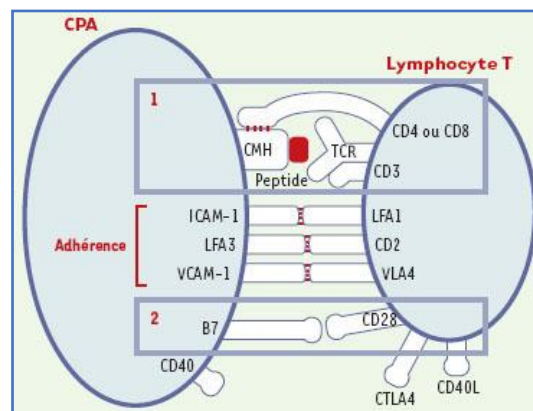


Figure 8. Liaison d'un lymphocyte T à une cellule présentatrice d'antigène (CPA) [41]

- (1) Reconnaissance spécifique de l'antigène tumoral par le LT permettant son activation, (2) envoi d'un signal de co-stimulation rendant le LT intolérant à l'antigène.

En plus de ces deux signaux, l'activation des LT est également régulée par d'autres protéines présentes à leur surface, appelées **check-points immunologiques (CPI)**. Il existe des CPI qui co-stimulent l'activation lymphocytaire tels que CD27 et CD40 ou bien qui l'inhibent tels que le récepteur *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4), *programmed cell death protein 1* (PD-1), *lymphocyte-activation gene 3* (LAG-3) ou encore *T-Cell Immunoglobulin and Mucin domain-containing 3* (TIM3) (*Figure 9*) [42].

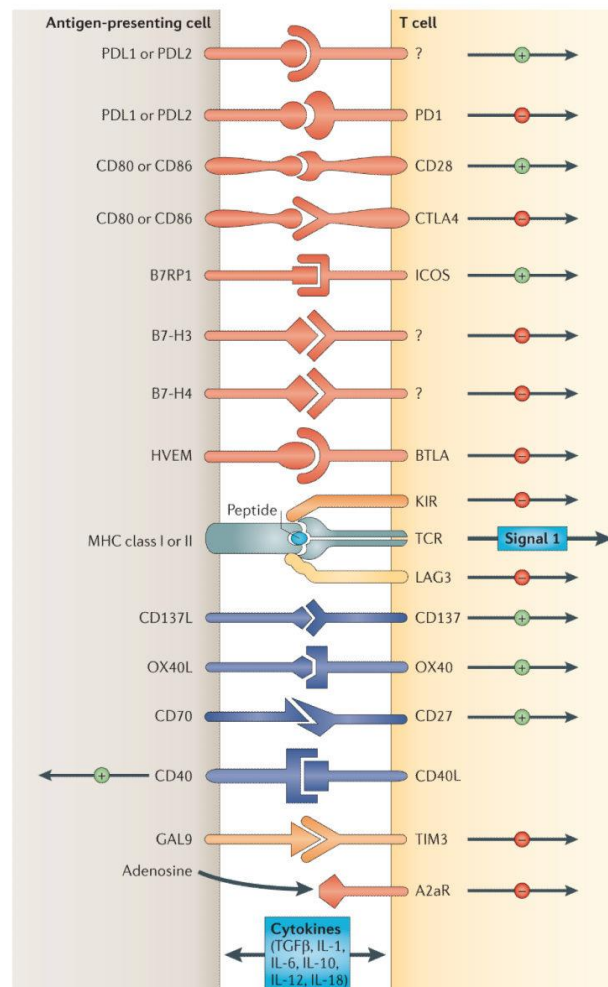


Figure 9. Checkpoints immunologiques régulateurs : stimulation ou inhibition de l'activation lymphocytaire. (Pardoll et al. 2012) [42]

3.2. Echappement des cellules cancéreuses au système immunitaire

Idéalement, la prise en charge des cellules tumorales a lieu comme décrite précédemment. Or en réalité, la réponse immunitaire anti-tumorale est la plupart du temps inefficace et permet une progression tumorale souvent incontrôlable. Les cellules tumorales arrivent à se cacher afin d'échapper au système immunitaire et notamment aux lymphocytes. Même si les raisons de cet échappement ne sont pas encore complètement comprises au jour d'aujourd'hui, plusieurs éléments relatifs aux cellules présentatrices d'antigène, aux lymphocytes T ainsi qu'aux cellules tumorales apportent quelques réponses. En effet, des défauts de reconnaissance permettant l'instauration d'une tolérance des cellules immunitaires vis à vis des cellules tumorales, des défauts d'activation des LT, ainsi que des phénomènes d'adaptations tumorales ont été identifiés.

3.2.1. Liaison LT – CPA ou LT – cellules tumorales

Le défaut de reconnaissance des cellules tumorales est un problème majeur et peut engendrer l'induction d'une tolérance envers ces dernières, et ce à plusieurs niveaux.

La protéine B7, présente notamment à la surface des cellules présentatrices de l'antigène telles que les cellules dendritiques, peut jouer un rôle dans les défauts de reconnaissance. En effet, la protéine B7 est nécessaire à la transmission du signal de co-stimulation et d'activation des LT (*Figure 8*). Le niveau d'expression de cette protéine est corrélé à la maturité des cellules dendritiques. Cette maturation peut être favorisée par la présence de certains signaux relayant un état de danger ou de stress déclenchés en cas de réaction inflammatoire. Or de tels signaux sont rarement présents lors du développement tumoral [43], ce qui peut se traduire par une expression insuffisante de protéine B7 à la surface des cellules dendritiques et l'absence de transmission du signal de co-stimulation, rendant ainsi le LT tolérant à l'antigène tumoral [41]. Les CPA peuvent également devenir inductrices de tolérance en cas de densité insuffisante de peptides CMH-I à leur surface [41].

Un autre problème de reconnaissance est lié au fait que les cellules tumorales, bien qu'anormales, soient considérées par le système immunitaire comme des cellules du « soi », provoquant une très faible induction de réponse immunitaire à leur rencontre [41]. Ainsi, les cellules tumorales ont une faible immunogénicité qui participe notamment au défaut d'induction ou au défaut de maintien de la réponse immunitaire. Cette faible immunogénicité peut être due à une densité de CMH trop faible (ou inexistante) à la surface des cellules tumorales, ne permettant pas une reconnaissance efficace des cellules cancéreuses par les LT, ainsi qu'à une expression quasiment inexistante de protéine B7 nécessaire au déclenchement du signal de co-stimulation, ceci rendant les LT intolérants aux protéines reconnues par le TCR [44]. De plus, les anomalies fonctionnelles développées par les cellules tumorales peuvent altérer l'expression d'antigènes tumoraux à leur surface, limitant ainsi leur reconnaissance par les cellules du système immunitaire [41].

La liaison entre les cellules tumorales et les LT peut également être altérée. En effet, les cellules tumorales n'expriment pas systématiquement les molécules d'adhérence nécessaires à la stabilité de la liaison entre le LT et l'antigène, telles que LFA-3 ou ICAM-1, ce qui limite sa reconnaissance et ainsi l'élimination de la cellule tumorale [45]. De plus, elles peuvent également présenter des molécules anti-adhérentes à leur surface, telles que les mucines [45].

3.2.2. Environnement immunosuppresseur

La tolérance des cellules immunitaires à l'égard des cellules tumorales peut également être engendrée par d'autres facteurs présents dans l'environnement tumoral. Elle peut notamment être due à la présence de LT-CD4 immuno-régulateurs, portant le cluster de différenciation CD25, activés par les cellules dendritiques [46]. De plus, des facteurs suppresseurs de réponse immunitaire peuvent être sécrétés dans l'environnement tumoral, préservant les tumeurs de l'action immunitaire. Ces facteurs suppresseurs sont des cytokines inhibitrices pouvant être directement produites par les cellules tumorales, telles que le TGF β , IL-10 ou encore le PGE-2. Ces cytokines peuvent également agir sur la différenciation des LT en LT sécréteurs de cytokines anti-inflammatoires ou LT régulateurs [47].

3.2.3. Adaptation et résistance des cellules cancéreuses

Les cellules tumorales développent des stratégies afin d'échapper au système immunitaire et d'en atténuer l'efficacité et ce en augmentant ou en diminuant l'expression de certaines protéines. En effet, des mutations génétiques spontanées peuvent conférer à une sous population de cellules tumorales une résistance à la lyse lymphocytaire, pouvant progressivement faire l'objet d'une sélection positive dans l'environnement tumorale. Par exemple, la surexpression de bcl-2, un gène anti-apoptotique, peut être retrouvée dans de nombreux types de cancer [45]. Certaines cellules tumorales, tels que certains cancers des ovaires [48], peuvent surexprimer la protéine Fas-ligand, qui lorsqu'elle se lie au récepteur Fas situé à la surface des LT, déclenche un signal entraînant leur mort par apoptose [49]. Certains cancers du rein, sont également connus pour diminuer l'expression de la protéine *MHC- I chain-related gene A* (MICA) nécessaire à l'activation des NK et ainsi diminuer leur efficacité [50].

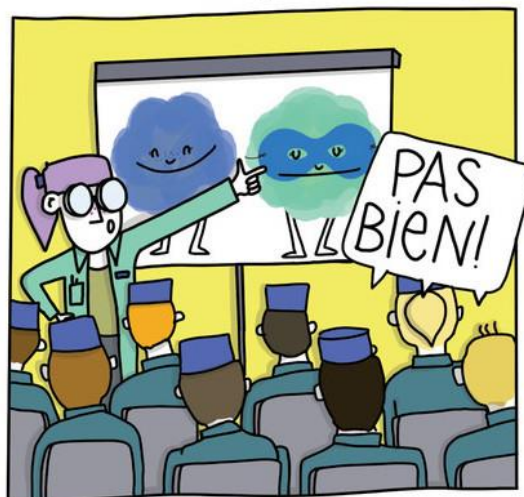
L'immunothérapie

L'IMMUNOTHÉRAPIE c'est quoi ?

C'est une **thérapie** qui consiste à **utiliser ton propre système immunitaire** pour **s'attaquer** aux **cellules cancéreuses**.



On sait que les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire. C'est en comprenant comment elles font que les chercheurs peuvent éduquer le système immunitaire à :



① Reconnaître les cellules cancéreuses.



② Se stimuler pour être plus fort que les cellules cancéreuses.

Figure 10. L'immunothérapie, c'est quoi ? (Institut Curie) [51]

1. Qu'est-ce que c'est l'immunothérapie ?

L'immunothérapie est définie comme un « traitement visant à stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses » [3]. Lorsque le système immunitaire est défaillant, qu'il ne reconnaît pas les cellules tumorales ou en cas de réponse immunitaire trop faible, l'immunothérapie peut aider à stimuler les cellules de l'immunité afin d'éliminer les cellules cancéreuses.

L'immunothérapie est née en 1891, lorsque William Coley, un chirurgien spécialisé dans le cancer des os, introduit des bactéries streptocoques dans l'organisme d'un patient présentant un cancer inopérable. Il pensait que la présence d'un agent pathogène dans l'environnement tumoral conduirait à une réduction de la tumeur par stimulation des cellules immunitaires localement présentes, ce qui fut effectivement le cas. En effet, William Coley a observé un taux de réponse d'environ 30 %, similaire à celui des anticorps monoclonaux anti-PD1 [52].

L'immunothérapie représente depuis plusieurs décennies, un espoir majeur dans la lutte contre le cancer. Malheureusement, malgré les efforts portés au développement de ces composés, les échecs furent très nombreux, notamment lors de l'évaluation clinique des candidats médicaments. Ce n'est que depuis quelques années que les médicaments d'immunothérapie montrent des résultats reconnus comme étant très prometteurs et efficaces et faisant ainsi l'objet d'autorisations de mise sur le marché accélérées par les autorités réglementaires du médicament [53]. L'immunothérapie prend ainsi une place grandissante dans la stratégie thérapeutique contre le cancer, devenant même parfois un traitement de première ligne, tel que le trastuzumab pour le traitement du cancer du sein HER2 positif [54], ou encore le pembrolizumab pour le traitement du cancer du poumon métastatique à non-petites-cellules [55] [56] [57].

2. Les différentes stratégies d'immunothérapies existantes

De nombreuses immunothérapies sont actuellement en cours de développement ou disponible sur le marché du médicament. Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées (*Figure 11*). Certaines ont pour but d'activer le système immunitaire, tel que l'usage de cytokines

stimulatrices, alors que d'autres cherchent à moduler les régulations négatives, tels que les anticorps bloquant les checkpoints immunologiques [44] [58] [59] [60] [61].

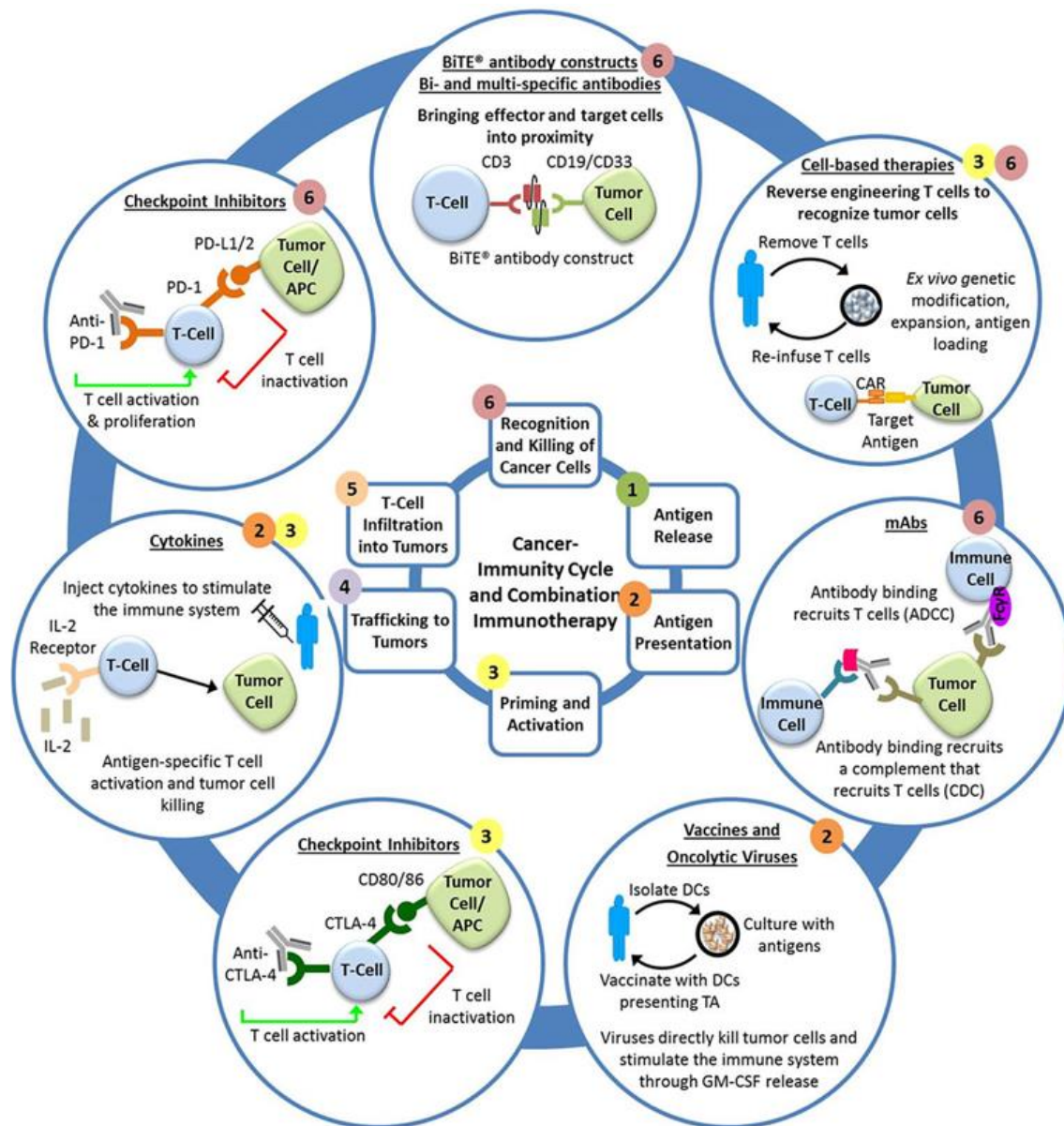


Figure 11. Immunothérapie : Stratégies thérapeutiques (Morrisey KM et al. 2016) [62]

2.1. Thérapies à base d'anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont parmi les immunothérapies les plus utilisées à l'heure actuelle [63] [64] [65] [66]. Ils ont la capacité (1) de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales via un antigène spécifique exprimé à leur surface [67] [68], (2) de se lier aux cellules tumorales et de neutraliser certains de leurs signaux [69] [70], (3) d'altérer les fonctions de signallement de certaines protéines présentes à la surface des cellules tumorales [71] [72] [73]. Différents types d'anticorps tumeur-spécifiques existent et servent différentes stratégies thérapeutiques.

2.1.1. Anticorps monoclonaux non conjugués

Les anticorps monoclonaux non conjugués peuvent avoir plusieurs mécanismes d'action :

- **Inhiber** un signallement nécessaire à la survie ou à la prolifération des cellules tumorales, tel que le cetuximab, indiqué dans le traitement du cancer colorectal et du cancer de la tête et du cou, qui inhibe le récepteur du facteur de croissance épithélial [71] [72] [74], ou le trastuzumab, indiqué dans le traitement du cancer du sein, qui inhibe la tyrosine kinase HER-2 et induit sa dégradation [75],
- **Activer** un récepteur présent à la surface des cellules tumorales responsable du déclenchement de la mort cellulaire, tel que le tigatuzumab, actuellement en développement clinique, qui active le récepteur du facteur de nécrose tumorale 10B [73] [76].
- **Activer** l'immunité dépendante des anticorps telles que la cytotoxicité acquise [64] [77] [78] [79], la phagocytose cellulaire [80], ainsi que la cytotoxicité induite par le complément [81], tel que le rituximab, un anticorps anti-CD20 [82], indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non-Hodgkinien [83] [84].

2.1.2. Anticorps monoclonaux conjugués

Certains anticorps monoclonaux sont conjugués à des molécules cytotoxiques. Ils permettent ainsi la reconnaissance de la tumeur grâce à un antigène spécifique puis la libération du cytotoxique à l'intérieur de la cellule cancéreuse afin d'induire la mort tumorale, tel que le gemtuzumab ozogamicin, indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde aigüe, qui cible l'antigène CD33 présent à la surface des blastes leucémiques et est couplé à un agent cytotoxique de la classe des calicheamicines [85] [86].

2.1.3. Anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques sont capables de se lier à deux antigènes différents en même temps, un se trouvant à la surface d'une cellule tumorale et l'autre présent à la surface d'une cellule de l'immunité, le lymphocyte T. L'anticorps bispécifique permet un rapprochement et facilite ainsi la reconnaissance de la cellule tumorale par le lymphocyte T, tel que le blinatumomab, un anticorps bispécifique anti-CD3 (lymphocyte T) et anti-CD19 (cellule tumorale), indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde aigüe Philadelphia négative [87] [88] [89] [90] [91].

2.2. Anticorps modulateurs

Depuis quelques années, la modulation des checkpoints immunologiques des lymphocytes T, soit en bloquant l'envoi de signaux inhibiteurs, soit en stimulant l'envoi de signaux activateurs, représente une nouvelle stratégie thérapeutique très prometteuse. En effet ces dernières années, trois anticorps modulateurs, l'ipilimumab [92], le nivolumab [93] et le pembrolizumab [94], ont obtenu une autorisation de mise sur le marché notamment pour le traitement du mélanome.

2.2.1. Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4

Le récepteur **CTLA-4** est présent à la surface des LT activés. Il se lie avec une grande affinité à protéine B7 exprimée par les CPA [95]. Cette liaison engendre une inhibition du signal de co-stimulation envoyé par la liaison des protéines B7 et CD28, entraînant l'inactivation du LT et la tolérance du LT pour l'antigène présenté par la CPA [96]. L'ipilimumab est un anticorps monoclonal capable de se lier au récepteur CTLA-4, empêchant sa liaison avec la protéine B7 et ainsi l'émission du signal inhibant l'activation du lymphocyte T [97].

2.2.2. Anticorps monoclonaux anti-PD-1

Le récepteur **PD1**, exprimé à la surface des LT, participe également à la régulation de l'activation des LT en inhibant leur prolifération, la libération de cytokines stimulatrices, et la cytotoxicité induite par des LT [98] [99] [100]. Sa liaison à la protéine PD-L1 présentée par les cellules tumorales, entraîne l'inhibition de premier signal d'activation des LT, induisant ainsi une tolérance envers l'antigène tumoral présenté. Le pembrolizumab, indiqué dans le traitement du mélanome et du cancer du poumon à non-petites cellules, et le nivolumab, indiqué également dans le traitement du carcinome rénal, sont des anticorps monoclonaux capable de se lier au récepteur PD1 empêchant sa liaison avec le ligand PD-L1 tumoral et permettant ainsi l'activation et la prolifération des LT [101].

2.2.3. Autres anticorps monoclonaux modulateurs

La protéine **LAG-3** [102] est exprimée progressivement par les LT lors d'un dysfonctionnement ou d'un déclin d'activité causé par une infection chronique ou un cancer [103] et est connu pour être un marqueur sélectif des LT régulateurs, ce qui fait de cette protéine une cible présentant un intérêt particulier en raison d'un rôle potentiellement important dans l'inactivation des cellules immunitaires par les tumeurs [104]. Aucun anti-LAG3 n'est encore disponible sur le marché mais des résultats prometteurs ont pu être observés en clinique [101] [105] [106] [107].

La protéine **TIM-3** est exprimée à la surface de nombreux LT et de CPA [108]. TIM-3 est souvent co-exprimé avec PD-1 sur le LT-CD8, ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante pour les combinaisons médicamenteuses [109]. Plusieurs anti-TIM-3 sont en cours de développement préclinique [110] mais aucun n'a encore été évalué en clinique à ce jour.

Une nouvelle stratégie consiste à développer des agonistes des protéines de surface co-stimulatrices tels que OX40 [111] [112] [113] [114], CD137 [115] [116] [117] et CD27 [112], cependant aucune molécule n'est à ce jour disponible sur le marché.

La protéine **indoléamine 2,3 dioxygénase** (IDO) représente également une nouvelle cible thérapeutique [118]. Cette enzyme intracellulaire est exprimée par différentes cellules saines, telles que les cellules dendritiques [119] et par certains types de cellules cancéreuses [120]. L'IDO participerait à l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire notamment en augmentant l'inflammation présente dans l'environnement tumoral, en éliminant les LT cytotoxiques et NK et en favorisant l'apparition de LT régulateurs [120]. Des anti-IDO sont en cours de développement clinique pour différentes indications en monothérapies [121] ou en combinaison avec d'autres immunothérapies, telles que l'ipilimumab dans le traitement du mélanome [122], ou avec des chimiothérapies, telles que le docetaxel [123] afin d'engendrer une action synergique.

2.3. Thérapies vaccinales

Les thérapies vaccinales consistent en l'extraction de cellules présentatrices d'antigène immatures puis en la réinjection de ces CPA au patient une fois activées [124] [125]. Les CPA utilisées sont majoritairement des cellules dendritiques, connues pour leur grande efficacité à présenter des antigènes aux LT [35], et sont prélevées dans le sang périphérique ou dans l'environnement tumoral. Une fois recueillies, les cellules dendritiques sont présentées *ex-vivo* à un antigène ou à un cocktail d'antigènes tumoraux afin de les activer. Elles peuvent également être génétiquement modifiées afin d'exprimer un antigène spécifique. Des cytokines, telle que l'IL-4, ou des facteurs de croissance peuvent également être utilisés pour

stimuler la maturation des cellules dendritiques. Le Sipuleucel-T est un vaccin préparé à partir de CPA périphériques mises en culture avec une protéine de fusion, la *prostatic acid phosphatase*, et un facteur de croissance granulocytaire, le *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Il est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique depuis 2010 [126] [127] [128].

De la même manière, un vaccin peut être préparé à partir des cellules tumorales du patient. Après extraction, les cellules tumorales sont irradiées ou modifiées génétiquement afin qu'elles soient capables de sécréter un facteur de croissance qui permettra d'attirer les cellules de l'immunité.

2.4. Cytokines stimulatrices

L'injection de cytokines stimulatrices représente également une stratégie permettant l'activation des CPA afin d'induire une nouvelle réponse immunitaire ou d'en raviver une qui serait affaiblie [66] [129] [130] [131]. Malgré le fait que le plus souvent, les facteurs activateurs sont administrés comme des thérapies adjuvantes [132] [133] [134] [135] [136] [137] [138] [139] [140] [141] en raison d'une efficacité limitée [142] [143] [144] [145], deux cytokines ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en tant que monothérapie, l'IL2, pour le traitement du mélanome métastatique et du carcinome rénal métastatique [146] [147], et IFN α 2b, pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, le lymphome folliculaire et le mélanome [148].

2.5. Thérapies cellulaires à base de lymphocyte T

Les thérapies cellulaires à base de LT visent à exploiter les capacités cytotoxiques de ces derniers pour éliminer les cellules tumorales, et ce en supprimant un éventuel dysfonctionnement dû à l'induction d'une tolérance vis-à-vis de certains antigènes tumoraux ou à un environnement tumoral immunosuppresseur [149] [150]. Selon le même principe que les thérapies vaccinales présentées précédemment, les lymphocytes T (LT-CD4 et CD8) sont recueillis dans le sang périphérique, dans l'environnement tumoral (*tumor-infiltrating*

lymphocytes (TILs)) ou encore dans les ganglions lymphatiques du patient, puis sont mis en culture, génétiquement modifiés et amplifiés *ex-vivo*, avant d'être réinjectées, avec un cocktail de cytokines, dans l'organisme du patient après un conditionnement lymphodéplétant [128] [151] [152] [153]. Une corrélation entre le niveau de lymphodéplétion et l'efficacité d'action des thérapies à base de TILs a pu être observée au cours d'un essai clinique incluant des patients atteints de mélanome métastatique, de même qu'une durabilité d'action chez 95 % des patients répondeurs allant jusqu'à 82 mois [154]. Il existe deux types de TILs, les lymphocytes T TCR (LT-TCR) et les lymphocytes T *chimeric antigen receptors* (LT-CAR), servant tous deux, des stratégies thérapeutiques différentes.

Les **LT-TCR** sont des lymphocytes T modifiés génétiquement pour exprimer un TCR spécifique (chaines α et β) à leur surface, permettant la reconnaissance d'un *human leukocyte antigen allele* apparenté et d'un antigène spécifique au TCR exprimés par la cellule tumorale (*Figure 12*) [104]. Malgré l'efficacité observée lors des essais cliniques, les thérapies cellulaires à base de LT-TCR ont montrés de sévères toxicités envers les cellules saines, lorsque l'antigène ciblé n'est pas exclusivement exprimé par les cellules tumorales comme c'est souvent le cas [128]. Un effort doit être fourni afin de développer de nouvelles stratégies permettant l'identification d'antigènes tumeur-spécifiques, permettant ainsi de limiter les effets indésirables causés par le manque de spécificité des LT [155].

Les **LT-CAR** quant à eux, sont génétiquement modifiés pour exprimer à leur surface les chaines fixes du TCR fusionnées à un anticorps capable de reconnaître l'antigène ciblé. Cette stratégie ne nécessite pas la présentation fonctionnelle de l'antigène par le biais du CMH et permet également de cibler et de reconnaître des protéines de surfaces (*Figure 12*) [156]. Le tisagenlecleusel, une thérapie cellulaire préparée à partir de LT-CAR a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aigüe de l'enfant et du jeune adulte [157]. Des LT-CAR CD19 allogéniques préparés à partir de cellules de donneurs sont également en cours de développement clinique et ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de cancers hématologiques impliquant les cellules B [158] [159] [160].

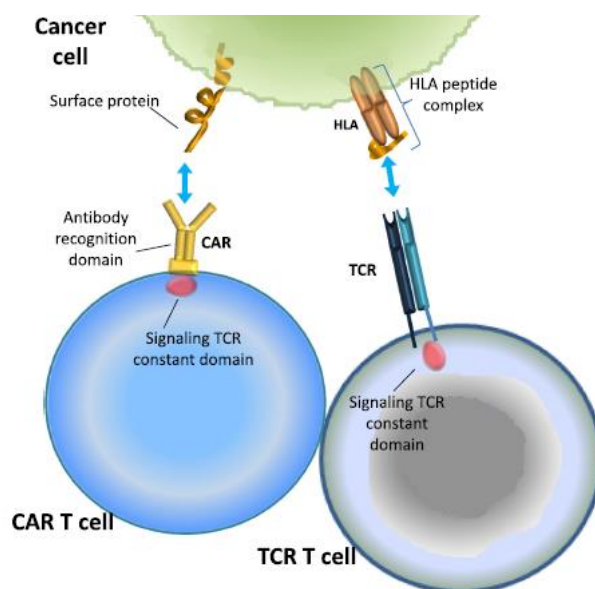


Figure 12. Thérapies cellulaires à base de lymphocytes T (Farkona et al. 2016) [104]

2.6. Virus oncolytiques

Les immunothérapies à base de virus oncolytiques représentent une nouvelle stratégie thérapeutique qui emploie des virus natifs ou génétiquement modifiés capables de se répliquer sélectivement à l'intérieur des cellules tumorales afin de les détruire [161]. Ils induisent une réduction de cellules tumorales conduisant à la lyse cellulaire et à la libération d'antigènes tumoraux qui pourront activer les cellules de l'immunité [162].

La sélectivité de ses virus oncolytiques pour les cellules tumorales est due à une grande affinité pour les anomalies fonctionnelles de ces dernières, telles qu'une prolifération incontrôlée et une résistance à l'apoptose, résultant en une toxicité minimale envers les cellules saines [162]. De plus le génome viral est facilement modifiable par des manipulations génétiques permettant d'augmenter les capacités cytolitiques des virus et d'en diminuer la pathogénicité [163] [164] [165]. Les virus peuvent également être modifiés de manière à exprimer des cytokines stimulatrices des cellules immunitaires ou notamment des molécules de co-stimulation des LT lors de l'infection de ces derniers, facilitant la génération de signaux activateurs [166] [167] [168] [169] [170].

Cependant, le virus doit être capable de rentrer rapidement dans les cellules tumorales avant qu'il ne soit reconnu comme pathogène par le système immunitaire du patient et qu'une réponse immunitaire ne soit dirigée à son encontre [161]. Pour cela, des stratégies de protection ont été développées, tels que l'ajout de chaînes PEG [171] [172], ou l'expression d'un gène inhibant la présentation d'antigènes à la surface du virus [173] [174].

Le talimogène laherparepvec (T-VEC) a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2015 pour traitement du mélanome métastatique après avoir démontré son efficacité ainsi qu'une bonne tolérance en clinique [175] [176]. C'est un virus de l'herpès de type I modifié [166] [177] par la délétion de deux gènes ICP34.5 pour éviter l'apparition d'effets indésirables touchant le cerveau. Ces gènes ont été remplacés par la cytokine GM-CSF permettant de stimuler le recrutement de CPA dans l'environnement tumoral [166] [167] [178].

Malgré l'avantage majeur que présente ce médicament aux regards de l'induction d'effets indésirables limités, certaines limitations sont à prendre en considération. Le T-VEC est injecté directement dans l'environnement tumoral, afin de limiter les réactions immunitaires anti-T-VEC, et n'est donc pas garanti d'atteindre les tumeurs non accessibles par injection locale [162] [175], expliquant peut-être une efficacité moins importante dans le cas de cancers avancés [161] [162] [163] [179].

2.7. Bactéries

Reprenant la démarche de William Coley, les bactéries peuvent également être utilisées comme immunothérapies et sont injectées dans le microenvironnement tumoral afin d'induire une inflammation qui augmentera localement le recrutement et la densité de cellules de l'immunité et facilitera ainsi leur activation et l'élimination des cellules cancéreuses [180] [181] [182]. Certaines bactéries ont déjà démontré leur effet, tel que le bacille Calmette-Guérin devenu un standard dans le traitement du cancer de la vessie [183] [184].

3. Classification des immunothérapies

Il existe plusieurs manières de classer les immunothérapies en fonction de leur mécanisme d'action. Elles sont classiquement caractérisées comme « actives » ou « passives » en fonction de leur capacité à stimuler le système immunitaire du patient [185]. De cette façon, les anticorps tumeur-spécifiques et les TILs, étant connus pour posséder une activité antinéoplasique intrinsèque sont considérés comme des thérapies passives [186] [187] [188], alors que les vaccins anti-tumoraux et les anticorps visant à moduler les checkpoints immunitaires sont considérés comme des thérapies actives en raison d'un mécanisme d'action présentant une interaction directe avec les cellules de l'immunité [189] [42] [190]. Les immunothérapies peuvent également être classées en fonction de leur cible d'action et définies comme « spécifiques », tels que les anticorps monoclonaux ciblant un antigène spécifique présent à la surface d'un certain type de cellules tumorales, ou comme « non-spécifiques », telles que l'usage de cytokines stimulatrices [42] [58] [59].

La classification des thérapies à base d'anticorps en tant qu'immunothérapie passive est néanmoins controversée, notamment par Galluzzi et ses collaborateurs [191], en raison d'une interaction évidente des anticorps bispécifiques avec les cellules de l'immunité, ainsi que par des preuves d'induction d'une réponse immunitaire anti-tumorale par certains anticorps monoclonaux, tels que le cetuximab qui activerait l'immunité adaptative [192] [193] et le bevacizumab qui stimulerait l'infiltration des lymphocytes T et B dans l'environnement tumoral [194] [195] et diminuerait l'action de certains lymphocytes T régulateurs [196].

4. Intérêts et limitations de l'immunothérapie

Contrairement aux chimiothérapies qui s'attaquent à toutes les cellules à division rapide, l'immunothérapie est une thérapie ciblée. Ce caractère « ciblé » résulte généralement en l'induction d'effets indésirables moins nombreux comparés aux traitements de chimiothérapie. Cependant, certains effets immunitaires secondaires sévères peuvent être observés chez les patients, tel que le *cytokine release syndrome* représentant une activation immunitaire engendrant la libération massive de cytokines inflammatoires, observée suite à l'administration

de T-CAR, d'anticorps monoclonaux ou bispécifiques [197] [198] [199], et pouvant provoquer des fièvres, malaises, asthénies, myalgies, nausées, tachycardie, hypotension, une coagulation vasculaire disséminée, ainsi que des dysfonctionnements cardiaques, hépatiques et rénaux [197]. Dans certains cas, les effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient, telle que l'apparition de colites dysimmunitaires et de pneumonies interstitielles, observées suite à l'administration d'anticorps modulateurs anti-CTLA-4 et anti-PD-1 respectivement [200].

L'apparition de toxicité importante peut être notamment due au mécanisme ou à la cible d'action du médicament, comme dans le cas des anticorps anti-CTLA-4 qui, ciblant la reconnaissance CPA-LT, ont une action sur la prolifération globale des LT [104]. Le caractère systémique de l'administration médicamenteuse a également été mis en cause dans l'induction d'effets toxique, notamment concernant les anticorps modulateurs [201] [202] [203]. L'administration locale d'anticorps anti-CTLA-4 a été investiguée lors d'études précliniques et a montré que de plus faibles doses pouvaient induire des effets bénéfiques similaires voir plus important qu'une administration systémique ainsi qu'une toxicité diminuée [204] [205].

Une des limitations de ces traitements réside également dans l'accessibilité aux patients. En effet, les traitements d'immunothérapies sont très coûteux, pouvant résulter en un accès réduit à certaines populations de patients [206] [207]. De plus, certaines immunothérapies nécessitant des modifications *ex-vivo*, telles que les thérapies cellulaires autologues à base de LT pouvant demander plusieurs semaines de préparation et impliquent l'attente du patient, pour qui le temps est compté [203] [208]. Dans ce sens, les LT-CAR allogéniques représentent une approche particulièrement intéressante, permettant d'allier l'efficacité des LT-CAR à la rapidité d'accès [158] [159]. Cependant l'utilisation de cellules allogéniques soulève d'autres limitations, telles que la tolérance du patient pour le greffon ainsi que l'émergence de réactions des LT activés de donneurs envers les cellules du patient (*graft versus host disease*) [158].

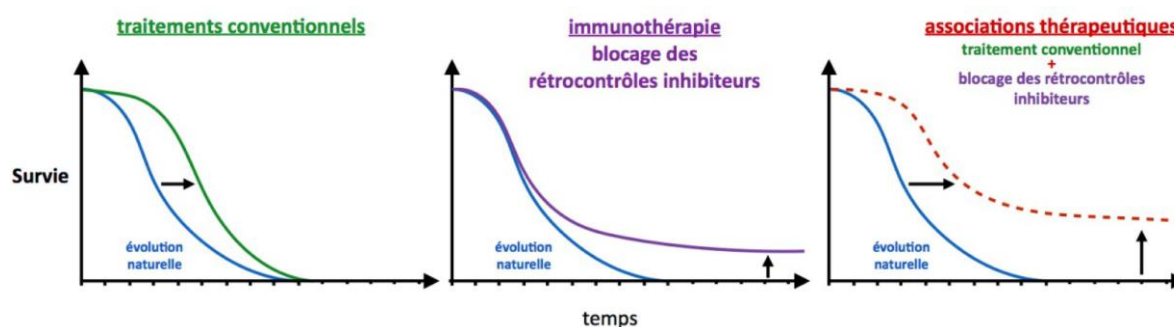
Actuellement, une attention particulière est portée à l'identification de biomarqueur d'activité permettant l'interprétation précoce de l'efficacité des immunothérapies et du bénéfice

thérapeutique pour les patients, notamment en raison de la difficulté de prédire l'efficacité de ces traitements pour un patient donné [104] [110] [209] [210]. En effet, leur efficacité ne concerne qu'un nombre limité de patients, ceci pouvant être due à l'hétérogénéité du cancer, à l'état du système immunitaire ou encore à l'inclusion dans les essais cliniques de patients atteints de cancers avancés [210] [211] [212]. Cependant lorsqu'un effet est observé, il peut être durable, notamment en raison de la mémoire immunitaire [203], comme observé avec des LT modifiés [154] ou encore avec certains vaccins [213].

La réponse au traitement d'immunothérapie peut également être longue à observer, selon l'état d'activation du système immunitaire du patient ou la présence d'une quantité d'antigènes tumoraux insuffisante dans l'environnement [214]. Des stratégies visant à associer des immunothérapies avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ont été développées, ces dernières permettant la destruction rapide de cellules tumorales et ainsi le relargage d'antigènes tumoraux nécessaires au déclenchement d'une réponse immunitaire [215] [216] [217]. Certaines chimiothérapies sont également connues pour modifier l'environnement tumoral immunosuppresseur grâce un effet toxique induit sur les cellules régulatrices, tel que le cyclophosphamide qui déplete les LT régulateurs [218] permettant l'induction d'une réponse anti-tumorale plus efficace médiée par les LT cytotoxiques [110]. Certains schémas d'administration extrêmes, telles que les approches métronomiques ou l'administration de la dose maximale tolérée, permettent de transformer des tumeurs dites « froides » (i.e. déserts immuns) en tumeurs dites « chaudes », favorisant la prolifération des LT et des CPA, la régulation négative des LT régulateurs, ou encore l'induction de mort cellulaire immunogénique [219]. L'association de chimiothérapie couplée à l'immunothérapie peut être utilisée pour cumuler l'effet supposé rapide de la chimiothérapie à la durabilité d'action de l'immunothérapie et ainsi augmenter la durée de survie des patients (*Figure 13*) [214] [220]. Les immunothérapies peuvent également être associées à des thérapies ciblées, telles que les anti-MEK ou anti-angiogénique, afin de favoriser la diapédèse des LT infiltrants [221].

L'association de plusieurs immunothérapies est également utilisée afin d'obtenir un effet synergique et ainsi augmenter l'efficacité des traitements et le bénéfice clinique. Les associations peuvent être faites en combinant plusieurs stratégies thérapeutiques, telle que

l'association de thérapies cellulaires à base de LT et de cytokines stimulatrices [151] ou simplement différents mécanismes d'action, tels que l'association de deux bloqueurs de CPI, le nivolumab (anti-PD1) et l'ipilimumab (anti-CTLA-4) dans le traitement du mélanome métastatique [222] [223].



*Figure 13. Immunothérapie et chimiothérapie : bénéfices de l'association thérapeutique
(Champiat et al. 2015) [214]*

De nos jours, il est également très difficile de déterminer les doses à administrer à l'homme lors des premières études cliniques. En effet, une dose trop élevée accentuerait le risque de toxicité et la survenue d'effets indésirables immunitaires sévères, alors que l'administration d'une dose trop faible n'induisant pas d'effet thérapeutique serait une perte de temps pour les patients. Le schéma d'administration est également un challenge, notamment dans le cadre d'associations médicamenteuses. En plus des études animales, une approche de modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de population (décrite dans la prochaine partie) peut être utilisée pour aider le choix des doses et des schémas d'administration optimaux en clinique.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

une révolution?

Oui, c'est même **un espoir majeur** dans la lutte contre le cancer!



Même si c'est **pas encore parfait**, les nombreux essais en cours ont des **résultats au-delà des espérances**.



Oui parce que l'immunothérapie est **déjà appliquée**! Mais il faut encore **l'améliorer**!



L'immunothérapie entraîne le **système immunitaire pour toute la vie**! Et du coup le **traitement perdure dans le temps**.



L'immunothérapie est **moins invasive** qu'une chimio (qui détruit d'autres cellules que les cancéreuses.)

Figure 14. L'immunothérapie, une révolution ? (Institut Curie) [51]

Partie II :
La modélisation pharmacocinétique
et pharmacodynamique dans le
développement des médicaments
et application

Introduction

Le développement des médicaments est un processus lent, complexe et couteux (*Figure 15*) [224] qui comporte un taux d'attrition très élevé [225].

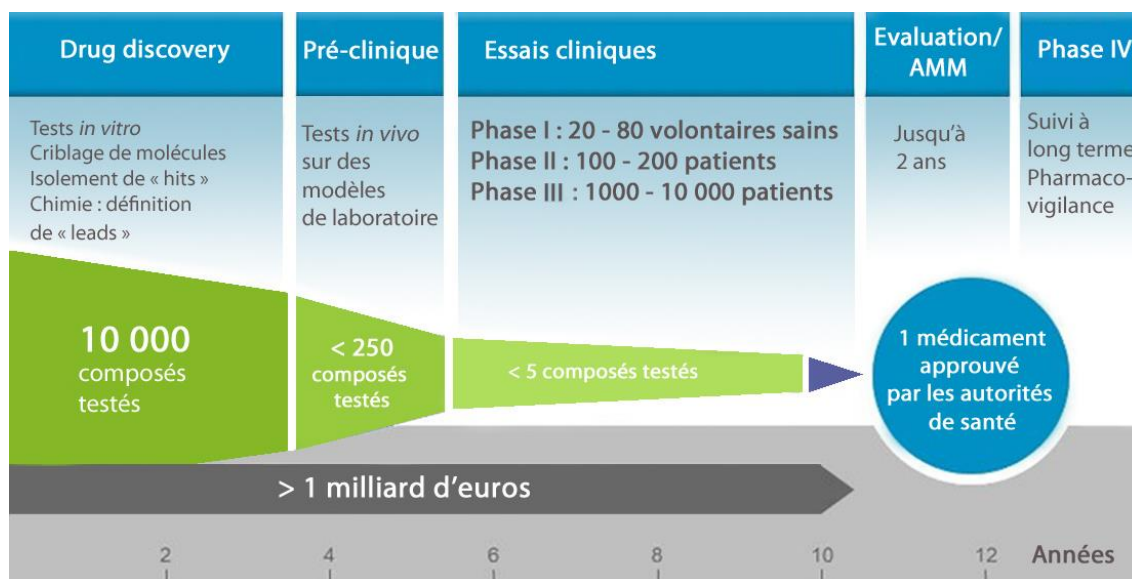


Figure 15. Le processus de développement des médicaments [224]

Un candidat médicament doit être évalué à travers différentes étapes avant de se voir octroyé une autorisation de mise sur le marché par les autorités de santé. Des analyses *in vitro* sont d'abord réalisées afin de déterminer les caractéristiques physico-chimiques de la molécule, sa perméabilité, sa capacité à se lier à la cible, ainsi que les caractéristiques pharmacocinétiques préliminaires (voies d'absorption, métaboliques et d'élimination) et la toxicité du composé [226].

Dans un deuxième temps, des études animales sont menées pour comprendre le comportement du médicament dans un organisme vivant et complexe. Ces études permettent la collecte d'informations sur la distribution du médicament, son métabolisme, ainsi que sur d'éventuelles interactions médicamenteuses. Elles donnent un aperçu de l'efficacité, des effets indésirables, et de la toxicité du composé, ainsi que la gamme de doses à étudier en clinique [227].

Après l'évaluation *in vitro* et *in vivo* animale de l'efficacité et de la sécurité du candidat médicament, celui-ci peut être testé chez l'homme. Toutes les informations recueillies sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du composé lors de phases précliniques vont alors être transposées de l'*in vitro* ou *in vivo* animal à l'homme afin de déterminer la première dose à administrer aussi appelée *first-in-human*.

L'évaluation clinique est divisée en plusieurs phases. C'est lors de la phase I que le composé est administré à l'homme pour la première fois. Cette phase de développement comprend un petit nombre de volontaires sains ou de patients (en particulier lors de l'évaluation des médicaments anticancéreux). La phase I a pour objectif d'assurer la sécurité du patient et de déterminer le profil pharmacocinétique du composé chez l'homme. Cette phase vise également à déterminer la dose maximale tolérée grâce à une étude d'escalade de doses mettant en évidence la tolérance clinique du médicament, son effet thérapeutique (si elle est réalisée sur des patients) et la gamme de doses à étudier en phase II.

La phase II est menée sur un plus grand nombre de sujets que l'étude de phase I. L'objectif de cette étape de développement est d'étudier l'efficacité du candidat médicament sur les patients et de détecter les effets indésirables les plus fréquents.

La phase III est menée sur une grande population de patients. Dans cette phase le candidat médicament est comparé au médicament de référence pour la maladie étudiée. Le but de cette étape est de confirmer l'efficacité du médicament au sein d'une population plus large, de détecter les effets indésirables moins fréquents et de déterminer le bénéfice clinique pour les patients en évaluant la réponse au traitement.

Une étude de phase IV peut être menée après la commercialisation pour suivre le comportement des médicaments dans une population plus large comprenant des patients « non standards » et pour recueillir des effets indésirables plus rares.

Additionnellement, une étude de phase 0 peut être réalisée sur un petit nombre de sujets afin de recueillir des données préliminaires sur le comportement du candidat médicament chez l'homme.

Comme présenté ci-dessus, la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD) des composés tiennent une place majeure dans le développement des médicaments. Dans cette partie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments seront définies. Différentes méthodes d'analyses de données PK et PD seront discutées en portant une attention particulière à la modélisation mathématique, qui représente une approche indispensable permettant l'intégration de données sur plusieurs échelles, *in vitro*, *in vivo* animal et homme. Enfin une application de la modélisation PD visant à déterminer la concentration active d'un anticorps bispécifique à partir d'études *in vitro* sera présentée.

Généralités

1. Généralités sur la Pharmacocinétique et la Pharmacodynamie

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme alors que la pharmacodynamique représente l'étude de l'effet du médicament sur le corps. Comme décrit précédemment l'étude de la PK est faite tout au long du développement du médicament et participe à la sélection des candidats médicaments les plus prometteurs. La pharmacocinétique désigne l'étude qualitative et quantitative des processus d'absorption, de distribution, ainsi que le métabolisme et l'élimination, dans un système biologique, d'un médicament en fonction du temps. Ce système pouvant être un organisme humain, animal, ainsi que des modèles tissulaires, cellulaires ou moléculaires.

1.1. L'absorption

L'absorption du médicament correspond à l'entrée de la substance active inchangée dans l'organisme jusqu'à son arrivée dans la circulation générale, après le franchissement d'une barrière physiologique. Cette barrière varie en fonction de la voie d'administration du médicament, pouvant par exemple être l'intestin en cas d'administration orale, la peau en cas d'administration cutanée, ou les poumons en cas d'inhalation du médicament, etc. La voie intraveineuse est le seul mode d'administration ne nécessitant pas l'absorption du médicament car ce dernier est directement administré dans la circulation générale.

Le paramètre PK associé à l'absorption est la biodisponibilité, correspondant à la fraction de médicament absorbée dans la circulation sanguine par rapport à la dose administrée.

1.2. La distribution

Une fois que le médicament se trouve dans la circulation systémique, il va se répartir dans l'organisme selon son affinité pour les tissus et se diriger vers un site accepteur ou de stockage, un site récepteur ou thérapeutique, ou un site enzymatique ou métabolique. Son affinité pour certains tissus est dépendante de sa nature physico-chimique. En effet, une substance active hydrophile se distribuera principalement dans les liquides alors qu'une molécule lipophile aura tendance à passer les membranes et à se diffuser dans les tissus. Le mécanisme de distribution peut être passif, s'il s'agit d'une diffusion simple à travers les tissus, ou actif, s'il met en jeu des transporteurs.

Le paramètre PK associé à la distribution du médicament est le volume de distribution, représentant un volume fictif et non-physiologique dans lequel le médicament se distribue.

1.3. L'élimination

L'élimination comprend le métabolisme du médicament ainsi que son excrétion.

Le métabolisme correspond à la transformation enzymatique du médicament en un composé pharmacologiquement actif ou inactif. Le foie est le principal site de métabolisme de l'organisme comportant une forte concentration d'enzymes et notamment de cytochromes P450 et d'UDP-glucuronosyl-transférases, les principales enzymes du métabolisme des médicaments. Cependant, ces derniers peuvent également être métabolisés dans d'autres sites de l'organisme, tels que l'intestin, les poumons, ou encore la peau ou les reins.

L'excrétion correspond à l'élimination du médicament de l'organisme. Les principales voies d'excrétion sont les voies rénales dans l'urine et biliaires dans les fèces.

Les paramètres associés à l'élimination du médicament sont la clairance, représentant le volume de plasma épuré de médicament par unité de temps, et la demi-vie d'élimination, représentant le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la quantité de médicament absorbée.

2. L'analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Comme présenté ci-dessous (*Figure 16*), il est important d'adresser l'analyse des données PK et PD séparément en raison d'enjeux et de processus biologiques différents.

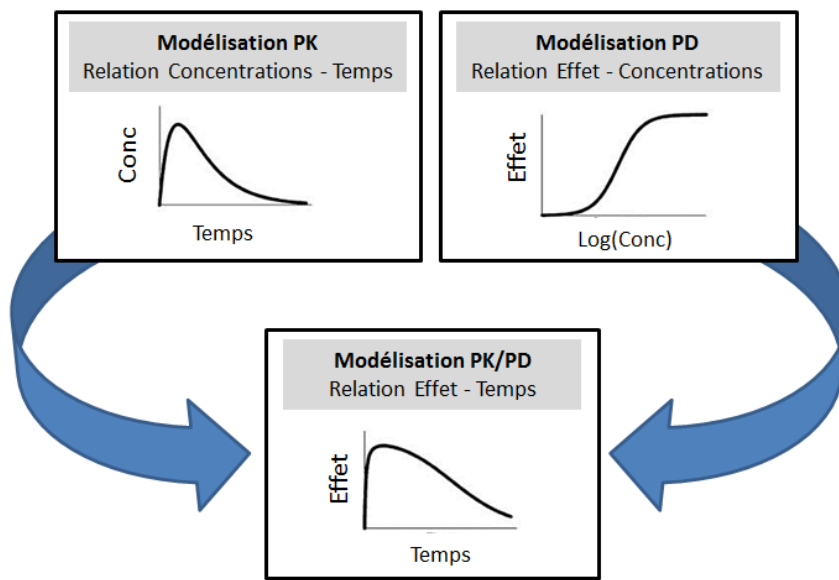


Figure 16. Stratégie de détermination de la relation effet - temps par approche de modélisation PK/PD

L'analyse de la PK permet de caractériser la relation entre les doses reçues et les concentrations plasmatiques observées au cours du temps ou le niveau d'exposition en médicament (aire sous la courbe (AUC)), grâce aux paramètres PK mentionnés précédemment. Les facteurs influençant la PK sont généralement différents de ceux influençant la PD et la cible thérapeutique n'impacte que peu la pharmacocinétique du médicament, notamment dans le cas de petites molécules, majoritairement éliminées par métabolisme hépatique ou rénale. Cependant, dans certains cas, notamment celui de larges molécules tels que les anticorps, la cible thérapeutique peut être très connectée à la pharmacocinétique du médicament. En effet, pour les larges molécules, une grande partie de la clairance est généralement liée au renouvellement physiologique du récepteur après fixation du médicament sur sa cible [228] [229] [230].

L'analyse de la PD permet de caractériser la relation entre concentrations présentes au voisinage de la cible thérapeutique et l'effet engendré par la fixation du médicament sur son récepteur, et ainsi de déterminer la concentration ou le niveau d'exposition requis pour l'obtention d'une réponse efficace. Les paramètres influençant la PD sont notamment l'abondance de la cible thérapeutique, son renouvellement physiologique ainsi que sa fonctionnalité. L'affinité du médicament pour son ligand est également à prendre en compte dans l'étude de l'efficacité.

Enfin, une fois que la PK et la PD ont été caractérisées indépendamment, une analyse PK/PD peut être conduite afin de caractériser la relation dose-concentration-effet et de déterminer la dose permettant d'attendre la réponse efficace escomptée.

Les données PK peuvent être analysées en utilisant différentes méthodes, l'analyse non-compartmentale, la modélisation mathématique et les approches de population.

2.1. Analyse non-compartmentale

L'analyse PK non-compartmentale consiste à estimer les paramètres PK individuels. Elle est réalisée à partir des caractéristiques des sujets, de la description des traitements, des temps de prélèvements sanguins et des concentrations plasmatiques en médicament. Qualifiée d'étude de « rich PK sampling », elle nécessite un grand nombre de prélèvements sanguins pour déterminer la cinétique plasmatique du médicament étudié, mais est conduite sur un nombre de sujet restreint. L'analyse non-compartmentale des données PK est généralement utilisée lors des essais cliniques de phase 1.

2.2. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les approches de modélisation consistent en la description des données PK ou PD, grâce à l'utilisation de modèles mathématiques et statistiques. Elles sont généralement utilisées durant les essais cliniques de phases 2 et 3 mais peuvent être appliquées à toutes les étapes du développement pharmaceutique. L'utilisation de ces approches est soutenue par la FDA pour

l'évaluation de la réponse au traitement, notamment en oncologie [231] [232], et a montré une utilité considérable dans l'amélioration des connaissances des composés étudiés lors du développement pharmaceutique et constitue une aide précieuse à la prise de décision [233] [234] [235], permettant notamment, l'optimisation du choix des doses étudiées en Phase 2 et 3 [236], ainsi que la détermination d'un intervalle thérapeutique assurant la sécurité des patients.

Les modèles développés visent à décrire une variable dépendante « Y » (i.e. des concentrations plasmatiques) en fonction d'une variable indépendante « X » (e.g. le temps) avec une variabilité résiduelle propre aux données recueillies « ε », grâce aux paramètres « ϕ ». Ils peuvent s'écrire de la manière suivante :

$$Y = f(X, \phi) + \varepsilon$$

Ces modèles ont pour but d'estimer la valeur théorique de « Y » en passant au plus près des observations et donc en minimisant la variabilité résiduelle ε (*Figure 17*).

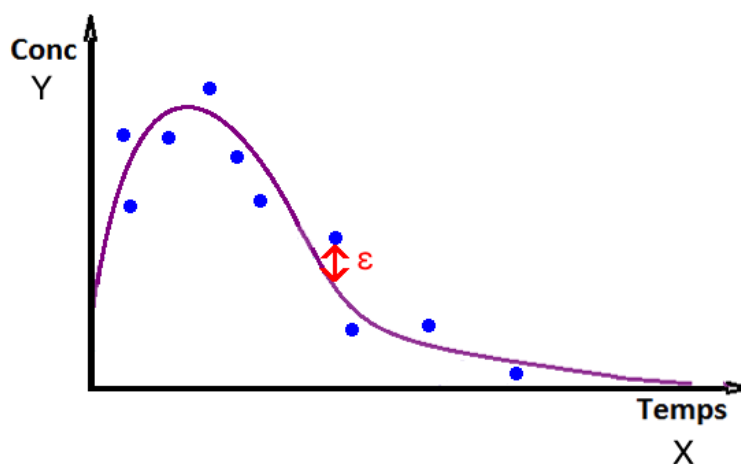


Figure 17. Profil pharmacocinétique d'un médicament au cours du temps.

Les points bleus représentent les observations, la courbe violette représente les prédictions de la vraie cinétique au cours du temps et ε représente la variabilité résiduelle.

La modélisation PK/PD est une approche dite « compartimentale ». L'organisme est représenté par un ou plusieurs compartiments. Ces compartiments représentent des espaces dans lesquels le médicament se déplace et se répartie de manière homogène. Ils peuvent être fictifs ou représenter une réalité biologique, telle que la circulation sanguine.

Le trajet du médicament suit un parcours bien défini et régulé par des vitesses de transfert uniques à chaque compartiment. Le transfert de quantité entre les compartiments peut suivre une cinétique d'ordre 1 (1), si la vitesse de transfert est proportionnelle au compartiment présent en amont (e.g. une absorption orale), ou une cinétique d'ordre 0 (2) si elle est constante au cours du temps (e.g. une perfusion). La vitesse de transfert peut également décrire un processus saturable, ce qui est notamment le cas lors de l'interaction enzyme/substrat, qui sera décrit par l'équation de Michaelis-Menten (3).

$$\frac{dQ}{dt} = k \times Q^1 = k \times Q \quad (1)$$

$$\frac{dQ}{dt} = k \times Q^0 = k \quad (2)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{V_m \times Q}{K_m \times V + Q} \quad (3)$$

où dQ/dt représente la vitesse de transfert de masse, Q représente la quantité présente dans le compartiment, k représente la constante de transfert, K_m et V_m sont les constantes Michaelienne et V représente le volume du compartiment.

Pour un modèle PK, le compartiment central comprend généralement la circulation systémique et correspond ainsi au lieu d'observation des concentrations plasmatiques. S'il s'agit d'un médicament administré oralement (ou nécessitant une absorption), un compartiment de dépôt représentant le tube digestif (ou autre lieu d'absorption) précèdera le compartiment central (*Figure 18*). Lors de la construction du modèle, des compartiments périphériques peuvent également être ajoutés afin de mieux décrire les données pharmacocinétiques observées.

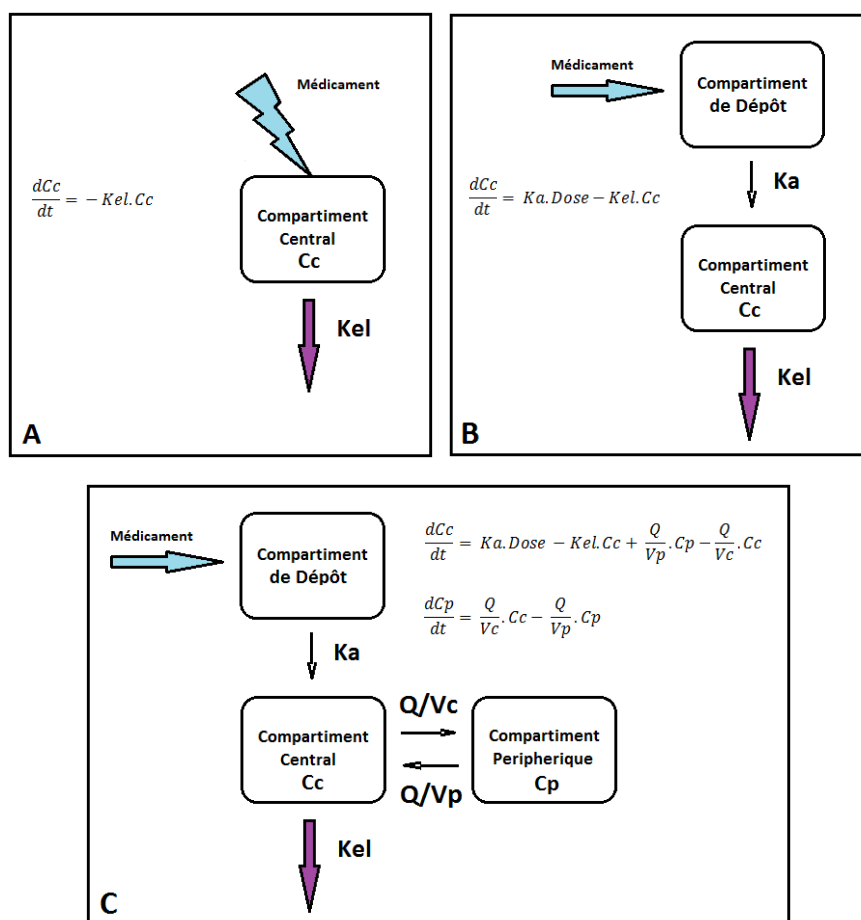


Figure 18. Diagramme schématique et équations différentielles relatives à un modèle mono-compartmentale (A) pour une administration intravasculaire, et mono-compartmentale (B) et bi-compartmentale (C) pour une administration par voie extravasculaire.

K_a , constante d'absorption ; V_c , volume de distribution du compartiment centrale ; V_p , volume de distribution du compartiment périphérique ; Q , clairance inter-compartiment ; K_{el} , constante d'élimination.

2.3. Approches de population

Les approches de population ont été introduites par Sheiner en 1977 [237]. Ces approches consistent en la description des données PK ou PD, grâce à l'utilisation de modèles mathématiques et statistiques dans une population donnée. Qualifiées d'études de « Sparse sampling », elles permettent l'analyse des données relatives à un grand nombre de patients et ne supportent qu'un faible nombre de données par individu, ce qui en fait une approche particulièrement appréciable lors d'études pédiatriques, gériatriques ou en oncologie [238].

Les modèles développés pour servir ces analyses sont des modèles non-linéaires à effets mixtes, ou *Nonlinear mixt effects*, qui correspondent à l'association d'un modèle structural et de covariables, composés de paramètres fixes, et d'un modèle statistique, composé de variables aléatoires (Figure 19). Ces modèles permettent d'estimer une valeur de population pour chaque paramètre fixe, et de prédire la variabilité interindividuelle présente autour de cette valeur moyenne dans la population, la variabilité intra-individuelle (ou intra-occasion) ainsi qu'une variabilité résiduelle, correspondant à la variabilité non expliquée au moyen de covariables, représentant notamment les erreurs de mesures [239].

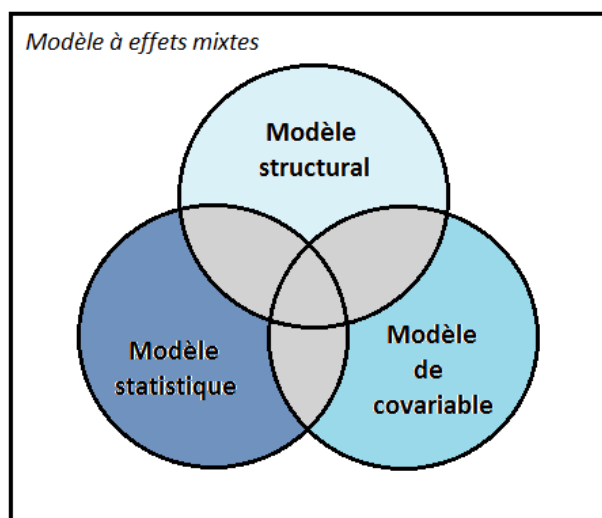


Figure 19. Composition des modèles à effets mixtes

2.3.1. Modélisation pharmacocinétique de population

La **modélisation PK de population** permet de relier la dose de médicament administrée aux concentrations plasmatiques atteintes en fonction du temps, ou à une exposition (AUC) (*Figure 16*). Elle permet également d'identifier les **variabilités interindividuelles** et **intra-individuelles** qui ont une incidence sur la pharmacocinétique du médicament au sein d'une population, et ainsi, d'expliquer au moyen de covariables, telles que l'âge, le poids, le genre, ou encore l'origine ethnique, pourquoi l'administration d'une même dose, ne permet pas toujours d'atteindre les mêmes concentrations (ou exposition) en fonction des patients ou des occasions. En effet, les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier d'un individu à l'autre (variabilité interindividuelle), notamment en fonction des caractéristiques démographiques, physiques ou physiologiques propres aux patients. Par exemple, le poids peut avoir un impact sur le volume de distribution d'un médicament, une mutation génétique peut altérer le fonctionnement d'une enzyme impliqué dans son métabolisme, ou encore une insuffisance rénale peut modifier l'élimination d'un médicament principalement excrété dans les urines. Les paramètres PK peuvent également évoluer chez un même individu au cours du temps (variabilité intra-individuelle) et varier d'une administration à l'autre. Par exemple la prise d'un médicament avec ou sans nourriture peut influencer son absorption et la prise de co-médication peut modifier son métabolisme.

2.3.1. Modélisation pharmacodynamique de population

La **modélisation PD de population** permet de relier les concentrations plasmatiques (ou l'exposition) à l'effet engendré par le médicament administré (*Figure 16*). Pareillement à la modélisation PK, elle permet d'identifier les variabilités interindividuelles et intra-individuelles qui ont une incidence sur l'effet du médicament au sein d'une population donnée. L'effet du médicament peut varier d'un patient à l'autre à niveau d'exposition égale, ceci pouvant être dû, par exemple, à une différence d'expression de la cible thérapeutique. L'effet d'un médicament peut également changer chez un patient au cours du temps, notamment lors de l'induction de phénomènes de tolérance, où l'administration de la même dose à un même patient entraîne une réponse diminuée au cours du temps.

La pharmacodynamie d'un médicament peut être caractérisée en utilisant différents modèles d'effet tels que le modèle linéaire, log-linéaire, Emax ou Emax sigmoïde [240]. L'exposition au médicament peut être représentée par la dose administrée, la concentration plasmatique du médicament au cours du temps ou par l'aire sous la courbe.

2.3.1.1. Modèle Emax sigmoïde

Etant directement dérivé de la théorie d'occupation des récepteurs, le modèle Emax sigmoïde est supposé être le modèle permettant de décrire l'effet des médicaments de la manière la plus physiologique [241] [242]. La représentation graphique de cet effet en fonction de l'exposition du médicament forme une sigmoïde atteignant un plateau représentant l'effet maximal, équivalant à la saturation des récepteurs (*Figure 20.A*).

$$E = \frac{Emax \times exposition^\gamma}{EC_{50}^\gamma + exposition^\gamma}$$

où Emax est l'effet maximal engendré par le médicament, EC50 est l'exposition causant 50% de l'effet maximal et γ est le coefficient de Hill, représentant le nombre de sites de fixation présents à la surface du récepteur cible [243].

2.3.1.2. Emax simple

Lorsqu'il n'y a qu'un seul site de fixation par récepteur, l'équation précédente peut alors s'écrire de la manière suivante (*Figure 20.B*) :

$$E = \frac{Emax \times exposition}{EC_{50} + exposition}$$

où Emax est l'effet maximal engendré par le médicament, EC50 est l'exposition causant 50% de l'effet maximal.

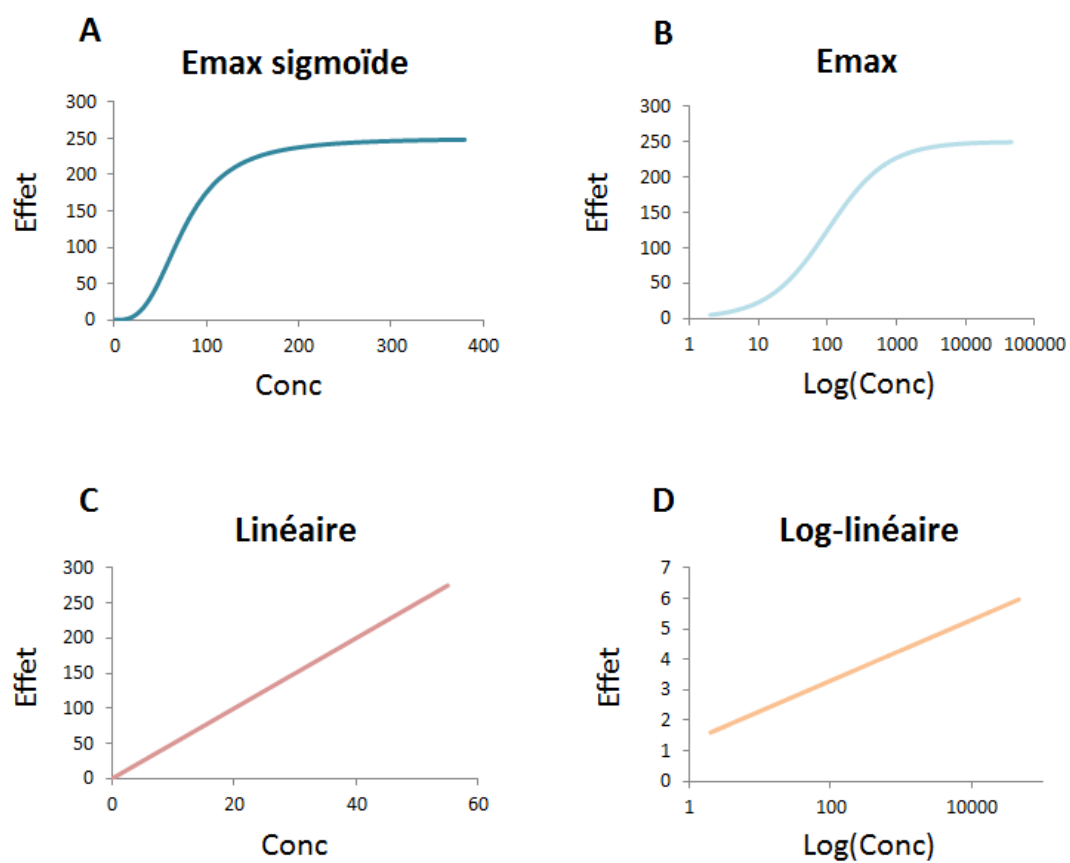


Figure 20. Représentation graphique des relations concentration-effet selon un modèle Emax sigmoïde (A), Emax (B), linéaire (C), log-linéaire (D).

2.3.1.3. Modèle linéaire

L'effet d'un médicament peut être décrit par un modèle linéaire lorsque l'effet est proportionnel à l'exposition au médicament (*Figure 20.C*). Cette situation se produit lorsque l'exposition au médicament est très faible par rapport à l'EC50, et ainsi, le facteur de proportionnalité (S) est approximativement égal à Emax / EC50.

$$E = S \times exposition$$

où S représente la pente.

2.3.1.4. Modèle log-linéaire

L'effet d'un médicament peut également être décrit par un modèle log-linéaire lorsque l'effet est proportionnel au logarithme de l'exposition au médicament [244] [245] (*Figure 20.D*). Le modèle log-linéaire peut être considéré comme la partie du modèle Emax correspondant à l'intervalle de 20-80% de l'effet du médicament. Dans ce cas, la gamme de concentrations disponibles n'est pas assez grande pour observer la relation entre les faibles concentrations et l'effet, ou l'effet maximal du médicament.

$$E = S \times \log (exposition)$$

où S représente la pente.

2.3.2. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de population

La modélisation PK/PD de population consiste en l'association d'un modèle PK et d'un modèle PD, permettant ainsi de caractériser la relation dose-réponse du médicament dans une population donnée (*Figure 16*), en tenant compte des variabilités interindividuelles et intra-individuelles influençant la PK et la PD du composé.

3. Intérêts de la modélisation mathématique dans le développement pharmaceutique

L'utilisation de la modélisation mathématique est soutenue par la FDA pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, notamment en oncologie [231] [232] et l'inscrit depuis 2004 dans le « Critical Path Initiative » [246].

3.1. Etudes translationnelles

Les études translationnelles sont fondamentales pour déterminer les premières doses à administrer en clinique. La modélisation mathématique peut être utilisée lors de ces études pour transposer la PK et la PD d'un composé d'une espèce animale à une autre (e.g. du singe à l'homme) [245] [247] [248]. Les paramètres liés à l'efficacité du médicament, la sensibilité (EC50) et la capacité (Emax), ont tendance à être système-indépendants [249]. Cependant, les paramètres PK ainsi que les paramètres physiologiques liés à la cible thérapeutique (e.g. le temps renouvellement) sont système-dépendants, et peuvent être transposés d'une espèce à l'autre grâce à la modélisation en utilisant une approche allométrique basée sur le poids [250] [251] [252]. Le développement d'un modèle mécanistique, c'est-à-dire basé sur le mécanisme d'action du médicament, permet également de prendre en compte le niveau d'expression de la cible thérapeutique, l'affinité du médicament pour son ligand et pour les protéines présentes les tissus ou dans le sang (e.g. albumine) [253], ainsi que les éventuelles modifications physiologiques induites par la maladie, pouvant impacter l'effet ou la pharmacocinétique du médicament [247].

Lors de ces études, il est important de prendre en compte la cinétique du système biologique étudié, et notamment le temps de renouvellement du ligand ciblé par le médicament. En effet, Meno-Tetang et Lowe ont montré que l'ignorance de ce paramètre pouvait impacter de manière importante la prédiction de l'effet pharmacologique faite par un modèle mécanistique, même si la PK du médicament n'en est que peu modifiée [254].

Les études translationnelles reposent également sur le choix d'espèces animales adéquates pour la caractérisation de la PK et de la PD du composé étudié [255]. Même si de grandes avancées ont été réalisées dans le développement d'animaux « adaptés » aux maladies étudiées (e.g. modifications génétiques, souris humanisées) [256], le choix de l'animal optimal et pertinent peut être complexe, notamment dans le cas d'une immunothérapie, car le système immunitaire est différent d'une espèce à l'autre.

3.2. Détermination de doses efficaces, de schémas thérapeutiques optimaux

Grâce à leur capacité à caractériser la relation dose-effet, les approches de modélisation PK/PD représentent une aide précieuse pour aider aux choix des doses à étudier au cours du développement pharmaceutique. Elles permettent de déterminer l'efficacité d'un médicament et de la maximiser grâce à la simulation de doses efficaces ciblant une exposition comprise dans l'intervalle thérapeutique du médicament, limitant ainsi la survenue d'effets indésirables [257].

La modélisation PK/PD permet également de tester différents schémas thérapeutiques ainsi qu'un grand nombre d'associations médicamenteuses ou thérapeutiques (i.e. l'association médicaments anticancéreux et de radiothérapie), ce qui ne serait pas possible en réalité [258] [259]. Théoriquement, elle donne une idée de la synergie d'association de deux médicaments, et permet ainsi l'optimisation des schémas posologique [260] [261] [262] [263] afin de maximiser l'efficacité des traitements, lors du développement d'un médicament ou après sa commercialisation. Cependant en réalité, certaines limitations subsistent, d'un côté l'utilisation d'un modèle empirique ne permettra pas la prédiction du design adéquat dû à un manque de reflet des processus moléculaires, alors qu'un modèle mécanistique complexe pourrait souffrir de la disponibilité de données suffisantes pour informer le model [264].

3.3. Adaptation posologique et suivi thérapeutique

Ces approches permettent également d'identifier les caractéristiques individuelles impactant la PK ou la PD des composés, permettant ainsi l'identification de populations à risque de sur ou sous dosages et l'adaptation des posologies si nécessaire [265].

De plus, l'analyse PK/PD peut aider à adapter les posologies à une population différente que celle étudiée originellement, telle qu'une population pédiatrique, atteinte d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, ou encore présentant un génotype spécifique sur une enzyme impliqué dans le métabolisme du médicament.

La modélisation est également utilisée dans les hôpitaux pour le suivi thérapeutique de médicaments à marge thérapeutique étroite, tels que le busulfan, un médicament utilisé pour le conditionnement d'enfants en attente de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle permet d'adapter les posologies reçues par le patient, en se basant sur les observations plasmatiques et le calcul de prédictions individuelles [261] [266] [267].

En conclusion, la modélisation PK/PD représente un outil indéniablement précieux dans le développement de nouvelles entités thérapeutiques permettant l'amélioration des connaissances sur les composés étudiés, la caractérisation de la relation dose-réponse, la transposition des paramètres PK et PD animaux à l'homme, l'optimisation des doses et des schémas thérapeutiques afin de maximiser l'efficacité du médicament tout en limitant la survenue d'effets indésirables. Cette approche permet l'analyse d'un grand nombre de données éparses, telles que celles recueillies au cours des essais cliniques. Elle peut être utilisée à toutes les étapes du développement pharmaceutique, notamment lors des phases précliniques, sujet de l'application présentée dans la prochaine partie.

Application : détermination de la concentration active du médicament S par modélisation PD mécanistique

La leucémie myéloïde aigüe (AML) est la leucémie aigüe la plus courante chez les adultes [268] avec un âge médian de 67 ans au moment du diagnostic [269]. Selon Globocan, l'incidence mondiale de l'AML en 2012 était 351,965 [270]. Environ 2 791 nouveaux cas ont été répertoriés en France la même année [271]. L'incidence de l'AML chez les sujets jeunes est relativement faible (inférieur à 2 pour 100 000 avant 40 ans) puis augmente vers 60 ans, âge à partir duquel un écart d'incidence se creuse entre les hommes et les femmes pour atteindre des taux supérieurs à 30 et 19 pour 100 000, respectivement [271]. L'augmentation de l'incidence de l'AML a également été reliée à l'utilisation de traitements cytotoxiques [16].

L'AML est un cancer du sang et de la moelle osseuse caractérisée par la prolifération anormale de « blastes leucémiques » dans le tissu médullaire. Ces blastes représentent une population clonale de cellules hématopoïétiques immatures et non fonctionnelles. Leur prolifération rapide provoque une diminution des cellules sanguines saines conduisant à différents degrés d'anémie, de thrombocytopénie, de neutropénie, induisant une insuffisance hématopoïétique [272]. Dans plus de 97 % des cas, des mutations génétiques sont identifiées [273].

A partir des années 2000, l'Organisation Mondiale de la Santé a établi une classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes répertoriant les différentes entités d'AML [274]. Cette classification a été mise à jour en 2008 [275] puis révisée dernièrement en 2016 [276]. Les différentes entités d'AML y sont classées en six catégories « AML à aberrations génétiques récurrentes », « AML avec des changements myélodysplasiques », « AML iatrogènes », « Autres AML », « Sarcomes Myéloïdes », et « Proliférations Myéloïdes liées au Syndrome de Down » ([Tableau 1](#)).

Tableau 1. Classification des leucémies myéloïdes aiguës l'Organisation mondiale de la Santé (2016) [276]

Leucémie myéloïde aigüe (AML) et tumeurs apparentées
AML avec aberrations génétiques récurrentes
AML avec t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
AML avec inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
APL avec PML-RARA
AML avec t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
AML avec t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
AML avec inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
AML (mégakaryoblastique) avec t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
Entité provisoire : AML avec mutation BCR-ABL1
AML avec mutation NPM1
AML avec mutation biallélique CEBPA
Entité provisoire : AML avec mutation RUNX1
AML avec des changements myélodysplasiques
AML iatrogènes
Autres AML
AML avec différenciation minimale
AML sans maturation
AML avec maturation
Leucémie myélomonocytaire aigüe
Leucémie monoblastique/monocytaire aigüe
Leucémie érythroïde pure
Leucémie mégakaryoblastique aigüe
Leucémie basophile aigüe
Panmyélose aigüe avec myélofibrose
Sarcomes Myéloïdes
Proliférations Myéloïdes liées au Syndrome de Down
Myélopoïèse anormale transitoire
Leucémie myéloïde associée au syndrome de Down

Malgré l'avancée actuelle des traitements, seulement 30 % des patients de plus de 65 ans atteints d'AML vivront plus d'un an [277]. Cette constatation montre la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour cette pathologie.

Certains blastes leucémiques ont la particularité de surexprimer l'antigène CD123 à leur surface [277] [278] [279] [280]. Lors d'une étude conduite en 2002, Testa *et al.* ont observé une surexpression de CD123 chez 40 % des patients atteints d'AML. Cette caractéristique serait associée à une cellularité plus importante au diagnostic. Elle pourrait également être responsable d'un phénotype leucémique plus agressif et diminuer la réponse aux traitements standards, conduisant à un pronostic négatif pour ces patients [277].

Comme présentées précédemment, les molécules bispécifiques ciblant respectivement un antigène surexprimé par une cellule tumorale et présent à la surface d'une cellule de l'immunité afin d'activer une réponse immunitaire, représentent une approche prometteuse en oncologie. En effet, le blinatumomab, un anticorps bispécifique CD19xCD3, a obtenu une autorisation de mise sur le marché par la FDA après avoir montré des résultats cliniques très favorables dans le traitement de deux entités de leucémies lymphoïdes aigües [281] [282].

Le médicament S est fragment d'anticorps bispécifique capable de se lier à deux antigènes différents en même temps. Il cible l'antigène CD123, surexprimé par certaines cellules tumorales dont les blastes leucémiques « la cible, ou Target », ainsi que l'antigène CD3, exprimé par les lymphocytes T « l'Effecteur ». En rapprochant ces deux cellules grâce à la formation d'un complexe tri-moléculaire, le médicament S facilite la reconnaissance de la cellule tumorale par le lymphocyte T. A ce contact, ce dernier s'active et exerce son activité cytotoxique sur la cellule tumorale. Les cytokines libérées envoient des signaux d'activation et de prolifération aux autres lymphocytes T pour favoriser une expansion clonale. La nouvelle population de Lymphocytes T activés va alors cibler directement les cellules tumorales pour les éliminer.

Le médicament S est actuellement en développement clinique de phase I, dans le cadre d'une étude d'escalade de doses.

Le médicament S est administré à l'homme par perfusion. Il est largement distribué dans l'organisme. Sa clairance et sa demi-vie plasmatique sont élevées comparées au Blinatumomab [283]. Son faible poids moléculaire lui permet d'être filtré par le rein, cependant il est principalement éliminé par catabolisme dans les tissus. Comme le médicament S est un composé biologique, le paradigme « more is better » n'est pas forcément l'approche la plus pertinente. Lors de l'étude d'escalade de dose, nous ne cherchons donc pas à atteindre la dose maximale tolérée, mais à déterminer la dose active en médicament S, « Optimum Biologic dose » [284].

La dose active est définie selon plusieurs critères [284] :

- Le médicament biologique doit atteindre la cible,
- La cible doit être altérée par le médicament,
- La tumeur est altérée par l'atteinte de la cible par le médicament,
- Donner des doses de médicament plus élevées, n'améliore pas les résultats.

Les données disponibles ont été obtenues dans des conditions hétérogènes (études *in vitro*, études cliniques, sociétés différentes) et sont sujettes à une forte variabilité interindividuelle ou inter-études. Afin de déterminer la dose active en médicament S en tenant compte et en expliquant cette variabilité, une approche de modélisation PK/PD est utilisée.

Dans un premier temps, un modèle Pharmacodynamique est développé à partir d'études de cytotoxicité *in vitro*. Ce modèle PD, basé sur le mécanisme d'action et sur l'affinité du médicament S pour ses cibles, prend en compte la dynamique des cellules au cours du temps, les différentes caractéristiques des lignées cellulaires (expression de CD123 à la surface des cellules) ainsi que les différents ratios Effecteur-Target étudiés. Dans ce modèle, l'effet cytotoxique du médicament S est médié par la concentration en complexe tri-moléculaire, appelé « synapse ». Ce modèle PD mécanistique va permettre d'établir la relation entre les concentrations en synapse atteintes par différentes conditions expérimentales et l'effet cytotoxique du médicament S.

En parallèle, un modèle Pharmacocinétique est développé à partir des études cliniques. Ce modèle PK va permettre de caractériser la relation entre la dose de médicament S et la concentration à l'équilibre atteinte chez l'homme.

Dans un second temps, les deux modèles PK et PD vont être couplés pour simuler la dose active de médicament S chez l'Homme.

Une approche similaire a été conduite précédemment par Chen et son équipe, lors du développement d'un anticorps bispécifique CD3xPcadherin développé contre le cancer du sein [285]. Chen *et al.* ont testé deux approches de modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique mécanistiques pour déterminer la MABEL, « Minimal Anticipated Biological Effect Level », une approche recommandée par l'EMA afin de définir la première dose administrée à l'homme, aussi appelée « first in human » (FIH) [286].

Dans la première méthode, l'activité cytotoxique était médiée par la concentration en médicament (1) alors que dans la seconde, elle était médiée par la concentration en complexe tri-moléculaire (2). Bien que les deux approches aient donné une MABEL similaire (1.5 ng/kg (1) vs 1.9 ng/kg (2)), utiliser la concentration en complexe tri-moléculaire pour médier l'effet cytotoxique, permettait de prédire une MABEL indépendamment des conditions expérimentales, alors que l'approche utilisant directement la concentration en médicament pourrait conduire à prédire des doses différentes en fonction des ratios Effecteur-Target utilisés lors des études *in vitro*. C'est donc la seconde méthode (2) que l'on va reproduire.

Cette étude se concentre sur l'analyse des études *in vitro* avec l'objectif de développer un modèle pharmacodynamique mécanistique permettant de prédire la concentration en synapse active, en modélisant la dynamique des lymphocytes T-CD3 et des cellules CD123 ainsi que la lyse spécifique des cellules CD123 au cours du temps, avec NONMEM (Non linear Mixed Effects Modelling), un logiciel adapté aux approches de modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique.

1. Matériels et méthodes

1.1. Design des études de cytotoxicité *in vitro*

Les données disponibles ont été obtenues suite à la réalisation de 5 études de cytotoxicité *In vitro* (*Tableau 3*). Ces études ont été conduites sur 12 lignées cellulaires différentes, exprimant plus ou moins le récepteur CD123 à leur surface (de 280 à 100 000 CD123 par cellules) (*Tableau 2*). En particulier, les cellules CD123 Raji et les cellules U937 sont des lignées contrôle exprimant un faible nombre de récepteur CD123 à leur surface. Les cellules de la lignée RS4-11 (+++) sont une sous population de la lignée RS4-11 exprimant environ 6 000 CD123 par cellule, soit l'expression moyenne des blastes leucémiques présents chez les patients atteints d'AML.

Les études de cytotoxicité évaluent la lyse des cellules tumorales CD123 spécifiquement induite par 13 différentes concentrations de médicament S (0 (Contrôle), 0.0001, 0.0004, 0.001, 0.002, 0.01, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 3, 10, 100 ng/mL) selon 6 différents ratios Effecteur-Target (E:T ratio) (0.0033:1, 0.01:1, 0.1:1, 1:1, 5:1, 10:1). Après incubation (6, 24, 72, 96, 144 heures), le nombre de LT- CD3 et cellules CD123 est mesuré par cytométrie en flux, et la cytotoxicité normalisée par les conditions contrôle est déterminée.

Tableau 2. Expression moyenne de CD123 par cellule, déterminer par cytométrie en flux

Lignée Cellulaire	U937	Raji	RS4-11 (-)	Rosa D816V	RS4-11	Rosa WT	RS4-11 (+)
Nb my CD123/cellule	280	650	700	700	800	1 200	1 600
Lignée Cellulaire	RS4-11 (++)	TF-1	RS4-11 (+++)	THP-1	Molm-13	Kasumi-3	
Nb my CD123/cellule	4 000	5 300	6 000	20 000	31 000	100 000	

Tableau 3. Tableau descriptif des conditions initiales et finales des études in vitro

Conditions initiales					Conditions finales			
Etude	Lignées testées	Nb cellules CD123	Nb CD3	LT- Ratio E:T	Conc testées (ng/mL)	Incubation (hr)	Cyto (%)	Nb de CD3 et CD123
1	Kasumi-3	20 000	200 000	10:1	<	24	D	ND
	Molm-13	20 000	100 000	5:1	0.0001			
	THP-1	20 000	20 000	1:1	0.0004			
	RS4-11				0.002			
	U937				0.01			
	TF-1				1, 10, 100			
2	Raji	10 000	100 000	10:1	0	24	D	D
	Rosa WT				0.001			
	Rosa D816V				0.01			
	Kasumi-3				0.1, 1, 10			
3	Raji	10 000	100 000	10:1	0	6	D	ND
	Kasumi-3				0.0001			
	RS4-11				0.001			
					0.01			
					0.1, 1, 10			
4	RS4-11	10 000	100 000	10:1	0	6	D	ND
	RS4-11(-)				0.001			
	RS4-11(+)				0.01			
	RS4-11(++)				0.1, 1			
5	Raji	10 000	10 000	1:1	0	72	D	D
	RS4-11	10 000	1 000	0.1:1	0.1	96		
	RS4-	10 000	100	0.01:1	0.25	144		
	11(+++)	10 000	33	0.0033:1	0.5			
					1, 3, 10			

Nb : Nombre ; LT : Lymphocytes T ; Ratio E:T : Ratio Effecteur-Target ; Conc : Concentrations ; Cyto : Cytotoxicité ; D : Disponible ; ND : Non Disponible

1.2. Description des données pharmacodynamiques *in vitro*

Les différentes études ont été conduites par deux sociétés différentes (L'étude 1 d'une part et les études 2, 3, 4, et 5 d'autre part). Les conditions d'expériences et les informations disponibles varient en fonction des études. Les conditions initiales (nombre de cellules à T0hr, la concentration en médicament S, le ratio Effecteur-Target), le temps d'incubation et la cytotoxicité sont connus pour toutes les études, mais les concentrations en LT-CD3 et en cellules CD123 au cours du temps ne sont disponibles que pour les études 2 et 5. Dans les études 2, 3, 4 et 5, une sous population de LT-CD3-CD8 a été utilisée (information non disponible pour l'étude 1). La base de données compte 234 conditions expérimentales différentes (ci-après dénommées « individu » pour se conformer au formalisme des approches de population). Chaque condition est reliée à l'étude, un type cellulaire, un ratio Effecteur-Target et une concentration de médicament S. Au total, 781 observations ont été mesurées, 426 décrivent la cinétique des LT-CD3 et des cellules CD123, et 355 décrivent la cytotoxicité. L'individu 112, correspondant à une condition contrôle, a été considéré comme « outlier » et ignoré lors de la modélisation en raison d'une cytotoxicité importante non expliquée.

Dans la base de données, les concentrations en médicament S sont exprimées en ng/mL, les concentrations en LT-CD3 et en cellules CD123 sont exprimées en nombre de cellules par litre. Les données ont été représentées en utilisant le logiciel SAS.

1.3. Représentation des données pharmacodynamiques *in vitro*

1.3.1. Cinétique des Lymphocytes T-CD3 et des cellules CD123

Les concentrations en Lymphocytes T-CD3 et en cellules CD123 en fonction du temps sont représentées sur la [Figure 21](#). La cinétique des cellules est très différente d'une étude à l'autre. Les LT-CD3, censés proliférer sous l'action du médicament S, se dégradent fortement dans l'étude 2 et très lentement dans l'étude 5. Les cellules CD123 se dégradent également fortement dans l'étude 2 alors qu'elles ont tendance à proliférer au cours du temps dans

l'étude 5. Pour les deux études, les concentrations en cellules-CD123 ont tendance à diminuer en présence de médicament S par rapport aux conditions contrôles (*Annexes 1 et 2*).

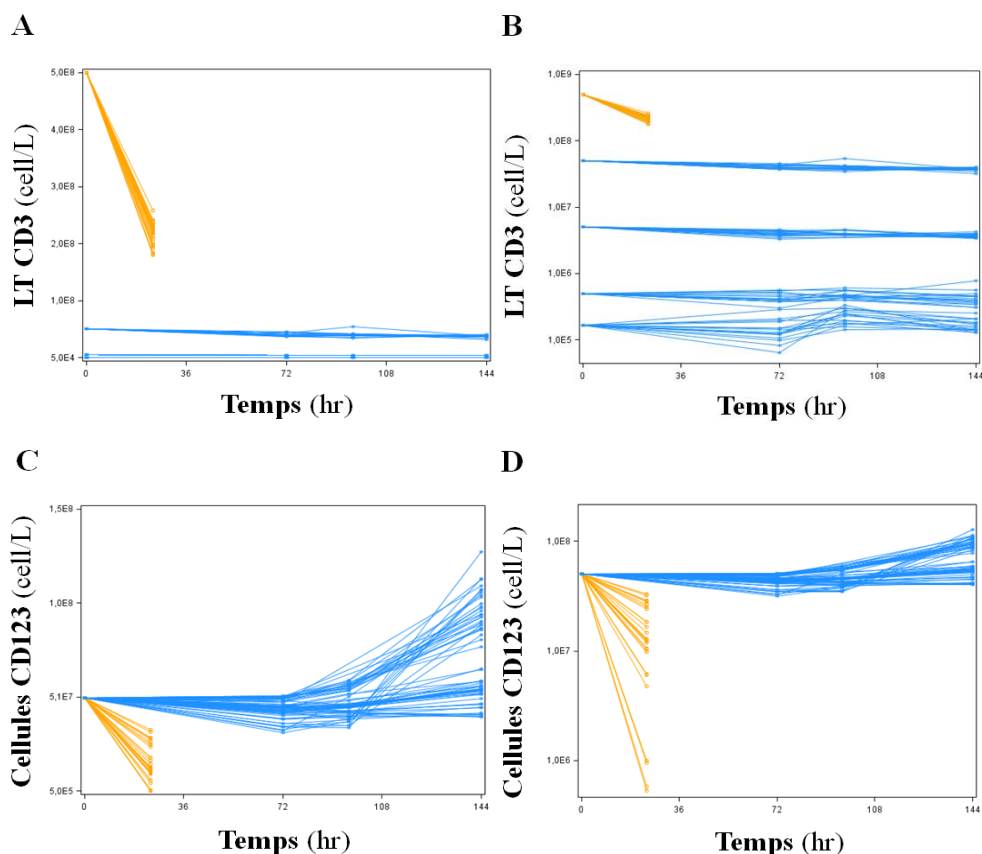


Figure 21. Représentation des concentrations en Lymphocytes T-CD3 (A, B) et en cellules CD123 (C, D) en fonction du temps sur une échelle cartésienne (A, C) et une échelle semi-logarithmique (B, D).

Les lignes et marqueurs orange représentent les observations de l'étude 2. Les lignes et marqueurs bleus représentent les observations de l'étude 5.

1.3.2. Cytotoxicité

Les données relatives à la cytotoxicité normalisée par les conditions contrôle en fonction du temps obtenues lors de l'étude 5 sont représentées sur la *Figure 22*. La cytotoxicité est groupée par concentrations en médicament S, et stratifiée par lignée cellulaire (RS4-11, RS4-11 (+++) et Raji) et par ratio Effecteur-Target. Les données sont hétérogènes et comportent un bruit important, entre -20 et + 20 % de cytotoxicité. De plus, on peut noter des cytotoxicités

fortement négatives autour de -50 % à 72hr pour les cellules SR4-11 au ratio E:T (0.0033:1) et de -40 % à 72hr pour les cellules Raji au ratio E:T (0.01:1). Les cellules Raji étant une lignée contrôle exprimant un faible nombre de récepteur CD123 à leur surface (environ 650 CD123/cellule).

Pour les lignées RS4-11 et RS4-11(+++), un effet cytotoxique semble apparaître à partir du ratio E:T (0.1:1). Il semble être corrélé à la concentration de médicament S présent dans le milieu et au nombre de récepteurs CD123 exprimés à la surface des cellules. En effet, à ratio E:T équivalent, l'effet cytotoxique est plus important sur la lignée RSA-11(+++) (environ 6 000 CD123/cellule) que sur la RSA-11 (environ 800 CD123/cellule). Les données de cytotoxicité des études 1 à 4 sont présentées en [Annexes 3 à 6](#).

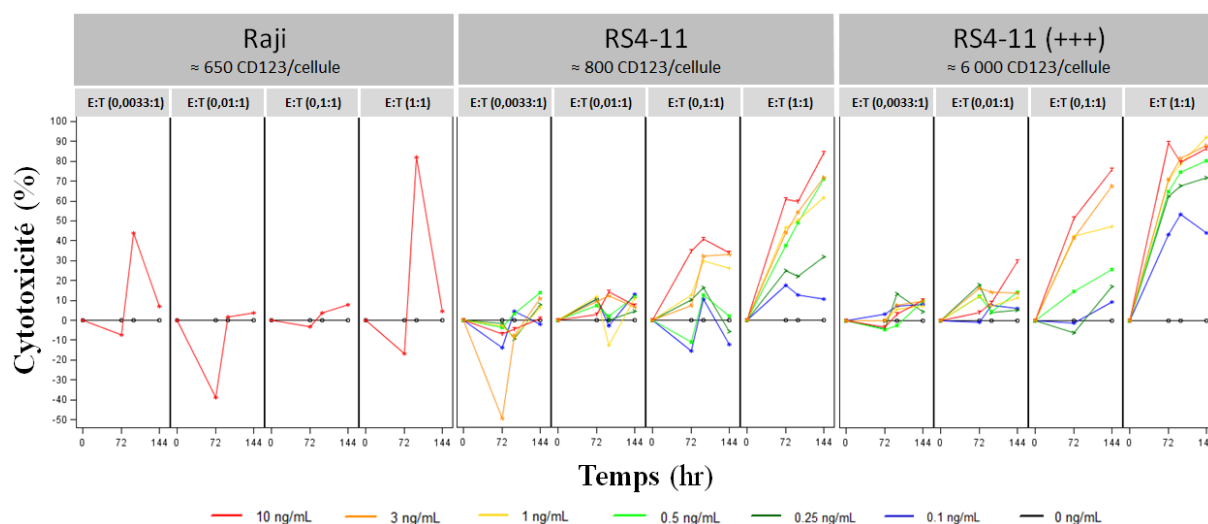


Figure 22. Représentation de la cytotoxicité normalisée par les conditions contrôle en fonction du temps obtenues lors de l'étude 5, groupées par concentrations en médicament S, stratifiées par type cellulaire et par ratio Effecteur-Target.

1.4. Modélisation pharmacodynamique

Les données ont été modélisées en utilisant la méthode d'estimation FOCE interaction du logiciel NONMEM (Non linear Mixed Effects Modelling) via les routines ADVAN 6, 8, 13 suivant différentes étapes. Tout d'abord, le développement d'un modèle de base (effets fixes et variabilité), puis d'un modèle de covariables (ascendant et descendant) afin d'obtenir le modèle final.

1.4.1. Construction du modèle de base

1.4.1.1. Construction du modèle à effets fixes

La structure du modèle pharmacodynamique est basée sur le mécanisme d'action et sur les constantes d'affinité du médicament S pour ses cibles (*Figure 23*).

Il prend en compte la dynamique des LT-CD3 et des cellules CD123 au cours du temps avec et sans médicament.

Sans médicament, les LT-CD3 se dégradent au cours du temps, et les cellules CD123 se dégradent au cours du temps et prolifèrent.

Lorsque le médicament S (MS) est ajouté dans le milieu, il interagit avec les cellules CD123 et les Lymphocytes T-CD3 pour former dans un premier temps, deux complexes intermédiaires « MS_{CD3} » et « MS_{CD123} ».

Puis dans un second temps, un complexe tri-moléculaire comportant les trois acteurs est formé, appelé « synapse » (syn).

Cette synapse va alors médier l'activité anti-tumoral du médicament S via un effet positif sur la dégradation des cellules CD123 et un effet positif sur l'activation et la prolifération des LT-CD3.

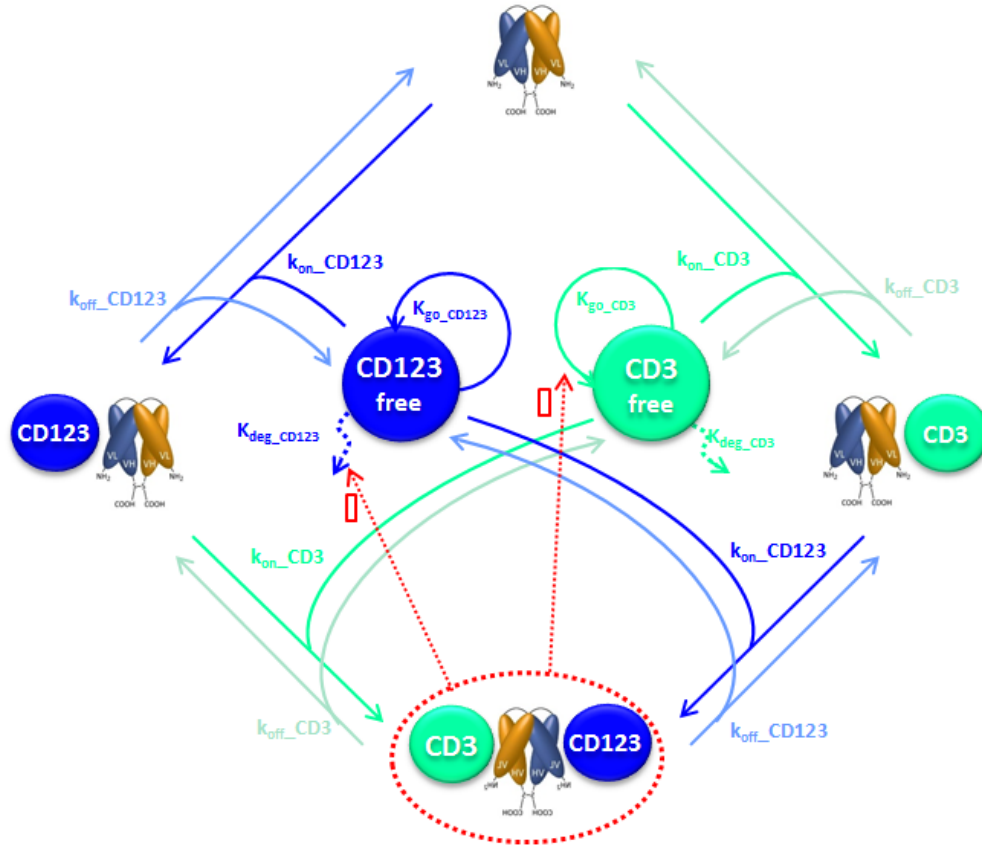


Figure 23. Représentation schématique du modèle pharmacodynamique.

$K_{on_{CD3}}$ représente la constante d'association du médicament S aux LT-CD3, $K_{off_{CD3}}$ représente la constante dissociation du complexe MS_{CD3} , $K_{on_{CD123}}$ représente la constante d'association du médicament S aux cellules CD123, $K_{off_{CD123}}$ représente la constante dissociation du complexe MS_{CD123} , $K_{deg_{CD3}}$ représente la constante de dégradation des LT-CD3, $K_{deg_{CD123}}$ représente la constante de dégradation des cellules CD123, $K_{go_{CD123}}$ représente la constante de prolifération des cellules CD123.

1.4.1.1.1. Hypothèses

La modélisation pharmacodynamique a été conduite sous plusieurs hypothèses :

- Les concentrations en médicament S sont considérées comme étant stables au cours du temps.
- Les Ratios Effecteur – Target étudiés sont arbitraires, les ratios physiologiques étant peu connus à ce jour.
- Les constantes d'association (K_{on}) et de dissociation (K_{off}) ont été fixées aux valeurs obtenues lors d'une étude de la liaison ligand-récepteur réalisée précédemment.
- Le complexe tri-moléculaire, appelé « synapse », est composé du médicament S fixé à la fois à un récepteur CD3 et à un récepteur CD123. La concentration en synapse est donc dépendante de la quantité d'anticorps bispécifique, de la quantité de cellules présentes dans le milieu réactionnel et du nombre de récepteurs cibles exprimés à leur surface.
- La concentration en synapse représente le niveau global d'occupation des récepteurs présents dans le milieu réactionnel, mais ne prend pas en compte le niveau d'engagement spécifique des cellules.
- L'activité cytotoxique du médicament S est médiée par la concentration en synapse, plutôt que par la concentration en médicament S.
- La concentration en synapse induit une activation puis l'expansion clonale d'une nouvelle population de LT-CD3 activés.
- La nouvelle population de LT-CD3 activés va directement cibler les cellules tumorales pour les éliminer.

1.4.1.1.2. Conversions molaires

Dans le milieu réactionnel, les réactions de formation et de dissociation des complexes se font en concentration molaire. Une mole de médicament S va réagir avec une mole de récepteur CD3 ou CD123 pour former une mole de complexe.

Dans la base de données, les concentrations en LT-CD3 et cellules CD123 sont exprimées en cellules/L et les concentrations en Médicament S sont exprimées en ng/mL. Elles ont donc été converties en concentrations nano-molaires de récepteurs CD3 et CD123 et de médicament S selon les équations suivantes, tel qu'à T0 hr :

$$CD3_{libre}(nM) = \frac{AMT_{CD3} \times \text{Nombre de CD3 par LT} \times 10^9}{\text{Nombre d'Avogadro}}$$

$$CD123_{libre}(nM) = \frac{AMT_{CD123} \times \text{Nombre de CD123 par cellule} \times 10^9}{\text{Nombre d'Avogadro}}$$

$$MS_{libre}(nM) = \frac{AMT_{MS} \times 10^3}{\text{Poids moléculaire}}$$

Où AMT_{CD3} , AMT_{CD123} et AMT_{MS} sont respectivement le nombre de cellules CD3 ou CD123 et la concentration en médicament S présents dans le milieu réactionnel à T0 hr, le nombre de récepteur CD3 à la surface d'un lymphocyte T est basé sur la littérature [287] et le nombre de récepteur CD123 à la surface d'une cellule tumorale a été déterminé par cytométrie en flux.

1.4.1.1.3. Equations dynamiques

La dynamique des LT-CD3 et des cellules CD123 a été décrite selon les équations suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{dCD3_{libre}}{dt} = & -Kon_{CD3} \times MS \times CD3_{libre} + Koff_{CD3} \times MS_{CD3} \\ & - Kon_{CD3} \times MS_{CD123} \times CD3_{libre} + Koff_{CD3} * Syn \\ & - Kdeg_{CD3} * CD3_{libre}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dCD123_{libre}}{dt} = & -Kon_{CD123} \times MS \times CD123_{libre} + Koff_{CD123} \times MS_{CD123} \\ & - Kon_{CD123} \times MS_{CD3} \times CD123_{libre} + Koff_{CD123} \times Syn \\ & - Kdeg_{CD123} \times CD123_{libre} + Kgo_{CD123} \times CD123_{libre}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dMS_{libre}}{dt} = & -Kon_{CD3} \times MS \times CD3_{libre} - Kon_{CD123} \times MS \times CD123_{libre} \\ & + Koff_{CD3} \times MS_{CD3} + Koff_{CD123} \times MS_{CD123}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dSyn}{dt} = & Kon_{CD123} \times MS_{CD3} \times CD123_{libre} + Kon_{CD3} \times MS_{CD123} \times CD3_{libre} \\ & - Koff_{CD3} \times Syn - Koff_{CD123} \times Syn \\ & - \frac{Kdeg_{CD3} + Kdeg_{CD3}}{2} \times Syn\end{aligned}$$

1.4.1.1.4. Effet du Médicament S

L'effet cytotoxique du médicament S sur les cellules CD123 est décrit comme un effet positif sur la dégradation des cellules CD123 et est médié par les concentrations en synapse présentes dans le milieu réactionnel.

L'effet est ajouté au modèle de la manière suivante :

$$Kdeg_{CD123} \times (1 + Effet_{Syn})$$

Plusieurs modèles d'effet ont été testés, tels que le modèle linéaire (1), le modèle Emax simple (2) et Emax sigmoïde (3) selon les équations suivantes :

$$Effet_{Syn} = Slope \times Syn \quad (1)$$

$$Effet_{Syn} = \frac{Emax \times Syn}{EC50 + Syn} \quad (2)$$

$$Effet_{Syn} = \frac{Emax \times Syn^\gamma}{EC50^\gamma + Syn^\gamma} \quad (3)$$

Où Slope est la pente de l'effet linéaire, Emax est l'effet maximal, EC50 est la concentration en synapse causant la moitié de l'effet maximal, et γ est le coefficient de Hill.

Dans le cas d'un modèle Emax, la concentration en synapse active a été déterminée arbitrairement comme étant la concentration en synapse causant 80 % de l'effet maximal (EC80). Elle est calculée de la manière suivante :

$$EC80 = EC50 \times \frac{80}{100 - 80}$$

1.4.1.1.5. Calcul de la Cytotoxicité

La cytotoxicité a été normalisée par les conditions contrôle selon les équations suivantes :

$$\% \text{ Cellules traitées mortes} = \frac{n_T(0) - n_T(t)}{n_T(0)} \times 100$$

$$\% \text{ Cellules contrôles mortes} = \frac{n_C(0) - n_C(t)}{n_C(0)} \times 100$$

$$\% \text{ Cytotoxicité} = \frac{\% \text{ Cellules traitées mortes} - \% \text{ Cellules contrôles mortes}}{100 - \% \text{ Cellules contrôles mortes}} \times 100$$

Où $n_T(0)$ est la quantité initiale de cellules CD123 traitées, $n_C(0)$ est la quantité initiale de cellules CD123 contrôles, $n_T(t)$ est la quantité de cellules CD123 traitées au cours du temps, $n_C(t)$ est la quantité de cellules CD123 contrôles au cours du temps.

Avec,
$$n_T(t) = CD123_{libre} + MS_{CD123} + Syn$$

et,
$$n_C(t) = n_C(0) \times e^{-Kdeg_{CD123}} \times e^{Kgo_{CD123}}$$

1.4.2. Construction du modèle à effets aléatoires

1.4.2.1. Modèle de variabilité interindividuelle

La variabilité interindividuelle représente la variabilité entre les sujets. Elle prend en compte la variabilité par rapport aux paramètres de population estimés.

La variabilité interindividuelle a été considérée sur les paramètres Emax, EC50 avec le modèle multiplicatif suivant :

$$\theta_i = \theta \times e^{\eta(\theta_i)}$$

Où θ_i est le paramètre individuel prédit, θ est le paramètre de population prédit et $\eta(\theta_i)$ est la variabilité interindividuelle, qui suit une loi normale $N(0, \omega_{\theta_i}^2)$.

1.4.2.2. Modèle de variabilité résiduelle

L'erreur résiduelle est l'écart entre les observations et les prédictions faites par le modèle. Elle comprend l'erreur expérimentale.

Des modèles d'erreur résiduelle combiné (1), multiplicatif (2), additif (3) ont été testé pour les 3 variables prédites selon les équations suivantes :

$$Y = F \times (1 + \varepsilon(1)) + \varepsilon(2) \quad (1)$$

$$Y = F \times (1 + \varepsilon(1)) \quad (2)$$

$$Y = F + \varepsilon(1) \quad (3)$$

Où Y représente les données observées, F représente les données prédites par le modèle et ε représente l'erreur résiduelle.

Une estimation d'une erreur résiduelle commune pour les LT-CD3 et les cellules CD123 a été testée afin d'équilibrer les précisions d'estimations des paramètres relatifs à la cinétique des deux types cellulaires et d'améliorer la stabilité du modèle.

1.4.3. Construction du modèle de covariables

La modélisation de population est une approche permettant la détermination quantitative des relations présentes entre les covariables et les paramètres estimés, correspondant à une variabilité interindividuelle « explicable » [238] [288].

Avant d'évaluer la présence de covariable, la distribution normale des variabilités interindividuelles (η_i) a été étudiée, et le shrinkage (Sh) a été calculé grâce à la formule suivante :

$$Sh(\eta) = 1 - \frac{Sd^2(\eta_i)}{\omega^2}$$

Où $Sd^2(\eta_i)$ représente la variance des η_i et ω^2 représente la variance estimée de η .

Le shrinkage renseigne sur le design des études et sur le caractère informatif des données disponibles. Il aide notamment à savoir si l'analyse de covariable sera informative et permettra d'expliquer la variabilité interindividuelle présente [239] [289] [290] [291] [292].

Si le shrinkage est inférieur à 50 %, les données sont considérées comme informatives. Une pré-sélection des covariables potentielles est donc possible au travers de l'étude des corrélations entre les η et les covariables. Le test de régression linéaire est utilisé pour la comparaison de deux variables continues et le test Anova pour la comparaison d'une variable continue et d'une variable catégorielle. Les corrélations sont considérées significatives lorsque la pValue est inférieure à 0.05. Cependant, les corrélations décrites avec une pValue inférieure à 0.2 ont également été testées dans NONMEM selon une construction ascendante, puis descendante, afin de sélectionner les covariables permettant une amélioration du modèle de base. Lors de la phase ascendante, les covariables significatives dans SAS ont été ajoutées une à une au modèle de base obtenu précédemment. La covariable la plus significative (selon un test χ^2 à 5 %) a été ajoutée au modèle. Puis les autres covariables sont ajoutées de nouveau une à une, jusqu'à ce que toutes les covariables significatives aient été ajoutées au modèle. À

partir du modèle contenant toutes les covariables significatives, la phase descendante est réalisée, et chaque covariable est enlevée une à une. Seules les covariables significatives (selon un test χ^2 à 1 %) sont gardées dans le modèle final.

Si le shrinkage des η est supérieur à 50 %, le design est considéré comme étant peu informatif, ce qui traduit une perte de pouvoir lors de l'analyse de covariables. L'étape de pré-sélection n'est pas réalisée et les covariables potentielles sont directement testées dans NONMEM.

Les 5 covariables suivantes ont été testées lors de la construction du modèle pharmacodynamique :

- Quantité initiale de LT-CD3 (AMT_{CD3})
- Quantité initiale de cellules CD123 (AMT_{CD123})
- Ratio Effecteur-Target (E:T)
- Etude
- Type cellulaire

Les covariables continues « Quantité initiale de LT-CD3 (AMT_{CD3}) », « Quantité initiale de cellules CD123 (AMT_{CD123}) » et « Ratio Effecteur-Target (E:T) » ont été testées selon le modèle multiplicatif centré suivant:

$$\theta_i = \theta \times \left(\frac{AMT_{CD3i}}{AMT_{CD3m}} \right)^\beta \times e^{\eta(\theta_i)}$$

Où θ_i est le paramètre individuel prédit, θ est le paramètre de population prédit et $\eta(\theta_i)$ est la variabilité interindividuelle, qui suit une loi normale $N(0, \omega_{\theta_i}^2)$, AMT_{CD3i} est la quantité initiale de LT-CD3 de l'individu i , AMT_{CD3m} est la quantité initiale de LT-CD3 médiane, et β le facteur relié à la quantité initiale de LT-CD3 influençant le paramètre prédit.

Les covariables catégorielles ordonnées « Etude » et « Type cellulaire » ont été testées. Pour cela, une référence a été choisie, puis les covariables ont été testées selon l'équation suivante :

$$\theta_i = \theta_1 \times \theta_2^{H1} \times \theta_3^{H2} \times \theta_4^{H3} \times \theta_5^{H4} \times e^{\eta(\theta_i)}$$

Où θ_1 est la catégorie de référence et H1, H2, H3 et H4 sont égales à 1 seulement pour une seule catégorie.

Des regroupements de catégories ont également été testés. Si le regroupement d'une catégorie à la référence n'induisait pas d'augmentation significative de la FO (selon un test χ^2 à 5 %), le regroupement était retenu.

1.5. Stratégie de construction et d'évaluation des modèles

L'estimation des paramètres a été évaluée selon des méthodes basées sur la maximisation de la vraisemblance (FO, BIC) et sur les précisions d'estimation (RSE%). La description de la cinétique des LT-CD3 et des cellules CD123 avec et sans médicament S et la cytotoxicité, ont été évaluées par des méthodes d'évaluation graphiques basées sur des prédictions (graphiques diagnostiques) et basées sur des simulations (NPDE).

Le modèle développé comporte un modèle de structure basé sur le mécanisme d'action du médicament, il n'a donc pas été remis en cause lors de l'évaluation.

1.5.1. Estimation des paramètres

1.5.1.1. Fonction Objectif

Le processus d'estimation des paramètres repose sur le principe de maximisation de la vraisemblance afin de déterminer les meilleures valeurs de paramètres pour décrire les données. NONMEM cherche à minimiser « moins deux fois le log de la vraisemblance (LL) ».

Il calcule la fonction objectif (FO), un paramètre spécifique à chaque modèle et aux données, grâce à la formule suivante :

$$FO = -2LL + constante$$

La FO est utilisée pour évaluer deux modèles emboîtés l'un dans l'autre en utilisant le test des rapports des FO ou « Likelihood Ratio Test » (LRT) à une valeur $\alpha=0.05$. Un paramètre est utile lorsque son ajout au modèle induit une diminution de la fonction objectif.

La différence des FO entre deux modèles emboîtés est une variable aléatoire qui suit la loi du χ^2 à n degré de liberté (ddl). « n » étant le nombre de paramètres ajoutés au modèle. Si l'ajout d'un paramètre diminue la FO d'une valeur supérieure à un χ^2 à un ddl (>3.84 , χ^2 à 5 %), l'ajout de ce paramètre améliore significativement le modèle. Dans le cas contraire, ce paramètre n'améliore pas significativement le modèle, il n'est donc pas nécessaire de l'ajouter.

La FO permet la sélection des modèles lors de l'analyse de covariable et de l'ajout de variabilité interindividuelle.

1.5.1.2. Bayesian Information Criterion

Lorsque deux modèles ne sont pas emboîtés, comme par exemple des modèles d'effet linéaire et Emax, la FO n'est plus appropriée pour sélectionner le meilleur modèle. Dans ce cas, le Bayesian Information Criterion (BIC) peut être utilisé :

$$BIC = FO + p \times \ln(N)$$

Où p est le nombre de paramètres estimés par le modèle et N est le nombre de données observées.

De la même manière que pour la FO, plus le BIC est faible, meilleur est le modèle.

Contrairement à la FO, aucune interprétation statistique n'est possible [239], cependant des catégories de différences ont été établies pour le BIC par Kass et collaborateurs [293].

La classification est la suivante :

- Diminution supérieure à 10 points : « Très forte » preuve
- Diminution entre 6 et 10 points : « Forte » preuve
- Diminution entre 2 et 6 points : « Possible » preuve
- Diminution entre 0 et 2 points : « Faible » preuve

Où la preuve est en faveur du modèle présentant le plus faible BIC.

1.5.1.3. Précisions d'estimation

Les RSE% correspondent aux précisions d'estimation des paramètres et sont données par NONMEM. Elles doivent être inférieures à 30% pour les effets fixes et inférieures à 50% pour les effets aléatoires afin de garantir une estimation convenable des paramètres. Plus elles sont faibles, mieux le paramètre est estimé. Elles sont calculées à partir de l'erreur standard selon l'équation suivante :

$$RSE\% = \frac{SE}{\theta} \times 100$$

Où θ est le paramètre de population estimé, et SE est l'erreur standard estimée par NONMEM.

1.5.2. Evaluation graphique basée sur les prédictions

Les graphiques diagnostiques permettent une évaluation visuelle du modèle basée sur les prédictions faites par le modèle [292].

Les graphiques diagnostiques représentant les observations en fonction des prédictions de population ou individuelles faites par le modèle (DV vs PRED ou IPRED), permettent une

évaluation visuelle rapide du modèle global. Les Prédictions doivent être fidèles aux Observations et la courbe de tendance des données doit se superposer au mieux à la droite identité.

Les graphiques diagnostiques représentant les résidus conditionnels pondérés en fonction du temps ou des prédictions de population (CWRES vs TIME ou PRED) permettent une évaluation visuelle du modèle structural.

Le graphique diagnostique représentant les résidus individuels pondérés en fonction des prédictions individuelles (IWRES vs IPRED) permet une évaluation visuelle du modèle de variabilité résiduelle.

Les graphiques diagnostiques représentant les résidus doivent montrer des résidus faibles répartis de manière homogène autour de l'axe des abscisses.

1.5.3. Evaluation graphique basée sur des simulations

1.5.3.1. Normalized prediction distribution errors

Les NPDE transforment les variabilités résiduelles en résidus centrés et réduits. Cet outil permet de vérifier que ces résidus transformés suivent une loi Normale centrée réduite (0,1) grâce aux tests statistiques de Shapiro Wilk, Wilcoxon et au test de Fisher des variances. Ils sont particulièrement adaptés pour des données hétérogènes et ont été préférés aux VPC dans le cas présent.

1.6. Simulations

En vue de prédire la concentration en médicament S nécessaire à une activité chez l'homme, des simulations ont été effectuées à partir de données médianes patients obtenues lors du screening des études cliniques.

Les simulations prennent en compte :

- Le nombre initial médian de blastes leucémiques CD123 circulants,
- Le niveau médian d'expression du récepteur CD123 à la surface des blastes leucémiques.

Deux ratios Effecteurs-Target ont été étudiés :

- Le ratio E:T (0.01:1) considéré comme physiologique [294],
- Le ratio E:T (0.1:1) à partir duquel une activité cytotoxique est observée *in vitro*.

Un large range de concentrations en médicament S allant de 0.00001 à 1 000 ng/mL a été testé.

Les concentrations en synapse prédites par le modèle ont été représentées en fonction des concentrations en médicament S étudiées afin de déterminer la concentration en médicament S permettant d'atteindre la concentration en synapse active (EC80) pour chacun des ratios Effecteur-Target.

2. Résultats

2.1. Modélisation des données pharmacodynamiques *in vitro*

2.1.1. Modèle de base

Les données pharmacodynamiques *in vitro* sont modélisées par un modèle dynamique basé sur le mécanisme d'action du médicament S. Le modèle décrit la cinétique des Lymphocytes T CD3 et des cellules CD123 au cours du temps. L'effet cytotoxique du médicament S sur les cellules CD123, via les concentrations en synapse, a été modélisé.

Cependant, l'effet de la synapse sur la prolifération des LT-CD3 et l'effet cytotoxique des LT-CD3 activés sur les cellules CD123 n'a pas pu être modélisé, car les données ne montrent pas de prolifération des LT-CD3.

Les paramètres pharmacodynamiques du **modèle de base** sont présentés dans le [Tableau 4](#). Malgré l'instabilité du modèle, les RSE% sont inférieures à 30 %, ce qui traduit une estimation correcte des paramètres.

Tableau 4. Paramètres Pharmacodynamiques du Modèle de base

Paramètres	Estimations	Unités	RSE%	CV%
θ Kon _{CD3}	2.05 FIX	nM ⁻¹ hr ⁻¹	-	-
θ Koff _{CD3}	18 FIX	hr ⁻¹	-	-
θ Kon _{CD123}	5.76 FIX	nM ⁻¹ hr ⁻¹	-	-
θ Koff _{CD123}	0.684 FIX	hr ⁻¹	-	-
θ Kdeg _{CD3}	0.000705	hr ⁻¹	24.7	-
θ Kdeg _{CD3_E2}	52.7	hr ⁻¹	22.6	-
θ Kdeg _{CD123}	0.0435	hr ⁻¹	2.51	-
θ Kgo _{CD123}	0.0451	hr ⁻¹	2.44	-
θ Emax	1.47	hr ⁻¹	4.48	-
θ EC50	9.51 (10 ⁻¹⁴)	nM	13.7	-
ω^2 EC50	5.04	nM	21.4	224
ε Proportionnelle	0.299	nM	3.41	-
Commune CD3 - CD123				
ε Additive	19.5	%	3.3	-

θ représente les paramètres à effet fixes. η et ε représentent les paramètres à effet aléatoires liés à la variabilité interindividuelle (η) et à la variabilité résiduelle (ε). Les RSE% représentent les précisions d'estimations. Les CV% représentent la variabilité interindividuelle présente sur le paramètre associé.

Les constantes d'association et de dissociation ont été fixées aux valeurs obtenues lors d'une étude de la liaison ligand-récepteur réalisée précédemment. Une covariable catégorielle « étude » (Kdeg_{CD3_E2}) a été considérée dans le modèle de base pour permettre l'estimation de la constante de dégradation des LT-CD3, étant donné la nature des données.

L'effet cytotoxique du médicament S médié par la synapse tri-moléculaire a été décrit par un effet Emax (diminution du BIC de 354.48 points par rapport à un modèle d'effet linéaire), un modèle Emax sigmoïde n'a pas pu être estimé ([Annexe 7](#)).

La variabilité interindividuelle a pu être estimée seulement sur l'EC50 qui comporte une variabilité très élevée de 224 %.

Une erreur résiduelle proportionnelle commune a été estimée pour les LT-CD3 et les cellules CD123 pour améliorer la stabilité du modèle et équilibrer les erreurs résiduelles entre les deux variables. En effet, en estimant les deux erreurs résiduelles séparément, les données relatives aux LT-CD3 étaient très bien prédites avec une erreur résiduelle inférieure à 30 % alors que celles relatives aux cellules CD123 l'étaient beaucoup moins avec une erreur résiduelle supérieure à 80 %.

Une erreur résiduelle additive a été estimée pour la cytotoxicité, l'ajout d'une erreur proportionnelle n'ayant pas conduit à une diminution significative de la FO.

D'après les graphiques diagnostiques relatifs à la cytotoxicité présentés sur la [Figure 24](#) et les NPDE présentés sur la [Figure 25](#), les prédictions de population ne prédisent pas les observations de manière assez satisfaisante, avec une tendance à sur-prédire les valeurs faibles et sous-prédire les valeurs élevées. Cependant, les prédictions individuelles sont plus proches des observations. Les résidus ne sont pas répartis de manière suffisamment homogène autour de l'axe des abscisses.

Les données de cytotoxicité inférieures à 0 participent à l'instabilité du modèle qui, de par sa structure, ne peut pas prédire de valeurs de cytotoxicité négatives.

Les graphiques diagnostiques relatifs à la cinétique des LT-CD3 et des cellules CD123 sont présentés en [Annexes 8 et 9](#).

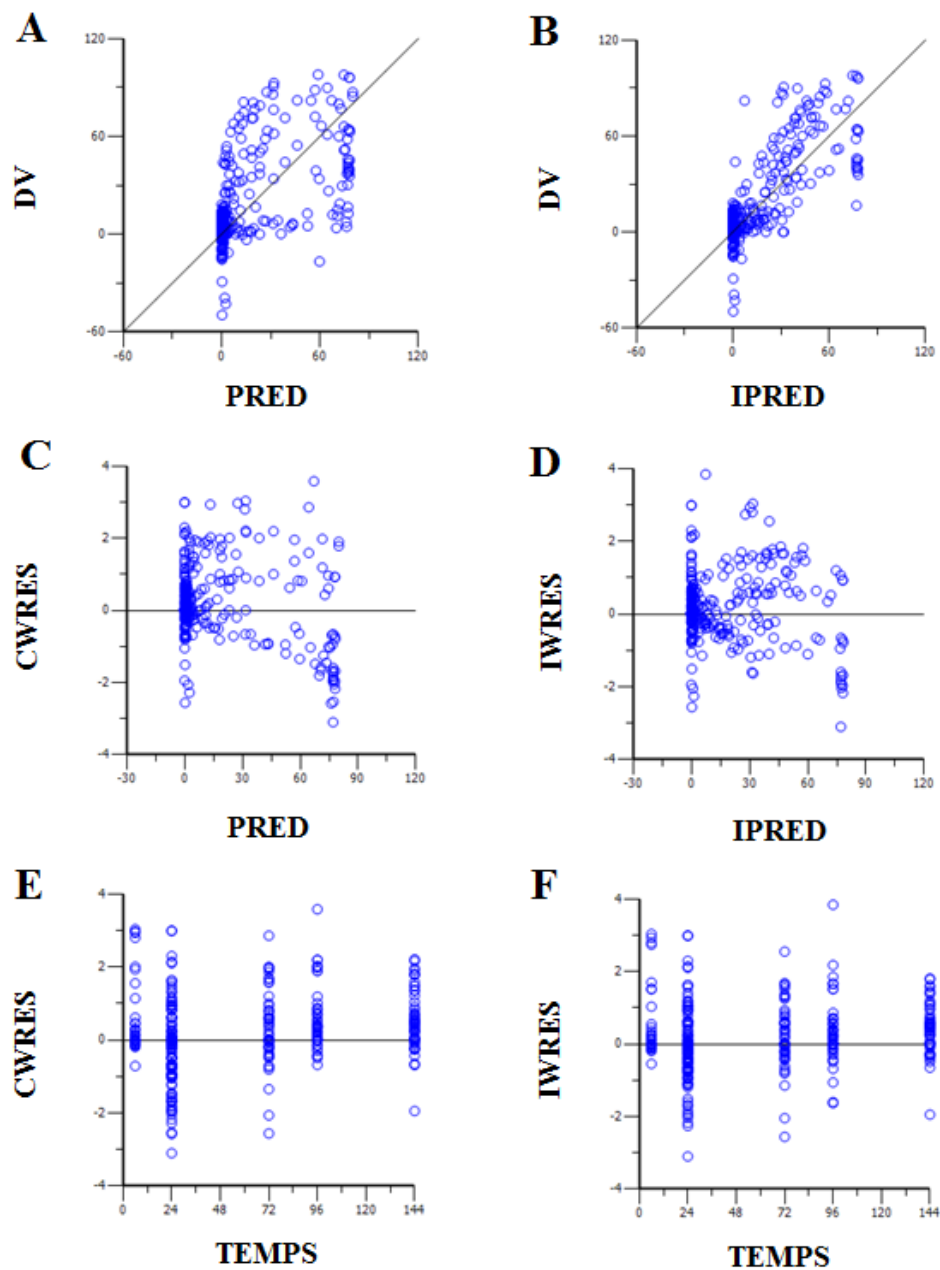


Figure 24. Cytotoxicité : Graphiques Diagnostiques représentant les prédictions de population (A) ou individuelles (B) en fonction des observations, les résidus pondérés conditionnels en fonction des prédictions de population (C) et en fonction du temps (E), les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population (D) et en fonction du temps (F).

La ligne noire représente la droite identité. Les cercles bleus représentent les observations (A, B) et les résidus (C-F).

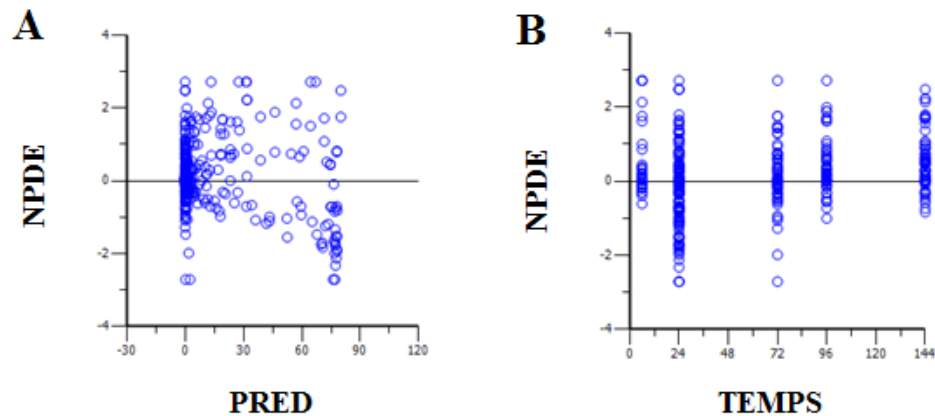


Figure 25. Cytotoxicité : NPDE en fonction des prédictions de population (A) et en fonction du temps (B).

Les cercles bleus représentent les résidus.

2.1.2. Modèle de covariables

2.1.2.1. Distribution des η

Avant d'évaluer la présence de covariable, la distribution normale de la variabilité interindividuelle sur l'EC50 a été étudiée (Figure 6) et le shrinkage a été calculé.

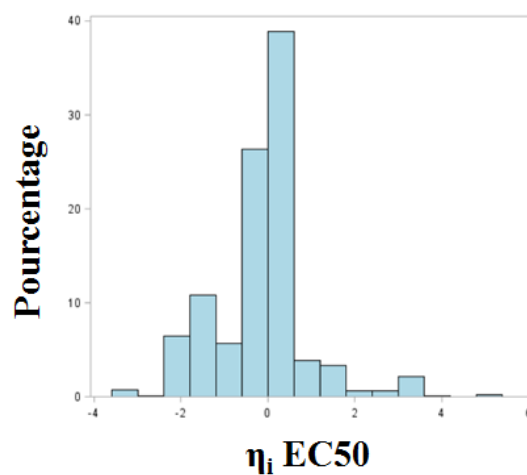


Figure 26. Distribution de la variabilité interindividuelle de l'EC50 estimée par le modèle de base.

η EC50 est supposé suivre une loi Normale (0, 5.04). Le shrinkage de η EC50 est de 73 %. Ce shrinkage élevé traduit une tendance des prédictions individuelles à tendre vers la prédiction de population. Le Shrinkage est lié aux données et au design des études. La présence de shrinkage implique une perte de puissance lors de l'analyse des covariables potentielles, l'effet de celles-ci a donc été directement testé dans NONMEM sans pré-sélection préalable.

2.1.2.2. Modèle COV-E

Un modèle comportant un « effet étude » sur le η EC50 a été développé compte tenue de l'hétérogénéité des données entre les études. Le modèle estimant une valeur de population EC50 commune aux études 3, 4 et 5, et propre à l'étude 1 et à l'étude 2 a été sélectionné.

Pour ce **modèle COV-E**, la FO calculée est de 15 275.52, soit une diminution fortement significative de 144.59 points par rapport au modèle de base (χ^2 à 5 %) ([Annexe 7](#)). Les paramètres pharmacodynamiques du **modèle COV-E** sont présentés dans le [Tableau 5](#). Les RSE% sont majoritairement inférieures à 30 %, ce qui traduit une estimation correcte des paramètres.

Les constantes de dégradation et de prolifération sont prédites de manière cohérente par rapport au **modèle de base**.

Un Emax plus élevé est estimé (3.65 hr^{-1}). La présence de médicament S augmente, au maximum, la dégradation des cellules CD123 par 4.65 (Facteur = $1 + E_{\text{max}}$), faisant passer la demi-vie d'élimination des cellules CD123 de 28 hr à 6 hr. L'EC50 de population prédite communément aux études 4, 5, 6 ($3.10 \times 10^{-14} \text{ nM}$) est diminuée par 3 par rapport au **modèle de base** estimant une EC50 de population commune à toutes les études ($9.51 \times 10^{-14} \text{ nM}$). Les études 1 et 2 sont respectivement 99 et 2 fois moins sensible que les études 3, 4, et 5.

L'ajout de la covariable « Etude » a permis d'expliquer 47 % de la variabilité interindividuelle sur l'EC50.

Tableau 5. Paramètres Pharmacodynamiques du modèle COV-E

Paramètres	Estimations	Unités	RSE%	CV%
θ Kon _{CD3}	2.05 FIX	nM ⁻¹ hr ⁻¹	-	-
θ Koff _{CD3}	18 FIX	hr ⁻¹	-	-
θ Kon _{CD123}	5.76 FIX	nM ⁻¹ hr ⁻¹	-	-
θ Koff _{CD123}	0.684 FIX	hr ⁻¹	-	-
θ Kdeg _{CD3}	0.00111	hr ⁻¹	18.8	-
θ Kdeg _{CD3_E2}	33.5	hr ⁻¹	25.8	-
θ Kdeg _{CD123}	0.0242	hr ⁻¹	11.9	-
θ Kgo _{CD123}	0.0269	hr ⁻¹	10.8	-
θ Emax	3.65	hr ⁻¹	14.7	-
θ EC50 _{E345}	3.10 (10 ⁻¹⁴)	nM	26	-
θ EC50 _{E1}	99	nM	7.54	-
θ EC50 _{E2}	2.13	nM	33.3	-
ω^2 EC50	3.13	nM	20.4	177
ε Proportionnelle	0.285	nM	4.39	-
Commune CD3-CD123				
ε Additive	16.7	%	3.42	-

θ représente les paramètres à effet fixes. η et ε représentent les paramètres à effet aléatoires liés à la variabilité interindividuelle (η) et à la variabilité résiduelle (ε). Les RSE% représentent les précisions d'estimations. Les CV% représentent la variabilité interindividuelle présente sur le paramètre associé. θ EC50_{E345} représente l'EC50 commune aux études 3, 4, et 5, θ EC50_{E1} représente le facteur propre à l'étude 1 et θ EC50_{E2} représente facteur propre à l'étude 2.

Les graphiques diagnostiques du **modèle COV-E** sont montrés sur la [Figure 27](#) et les NPDE sont présentés en [Figure 28](#), en comparaison des graphiques diagnostiques du modèle de base.

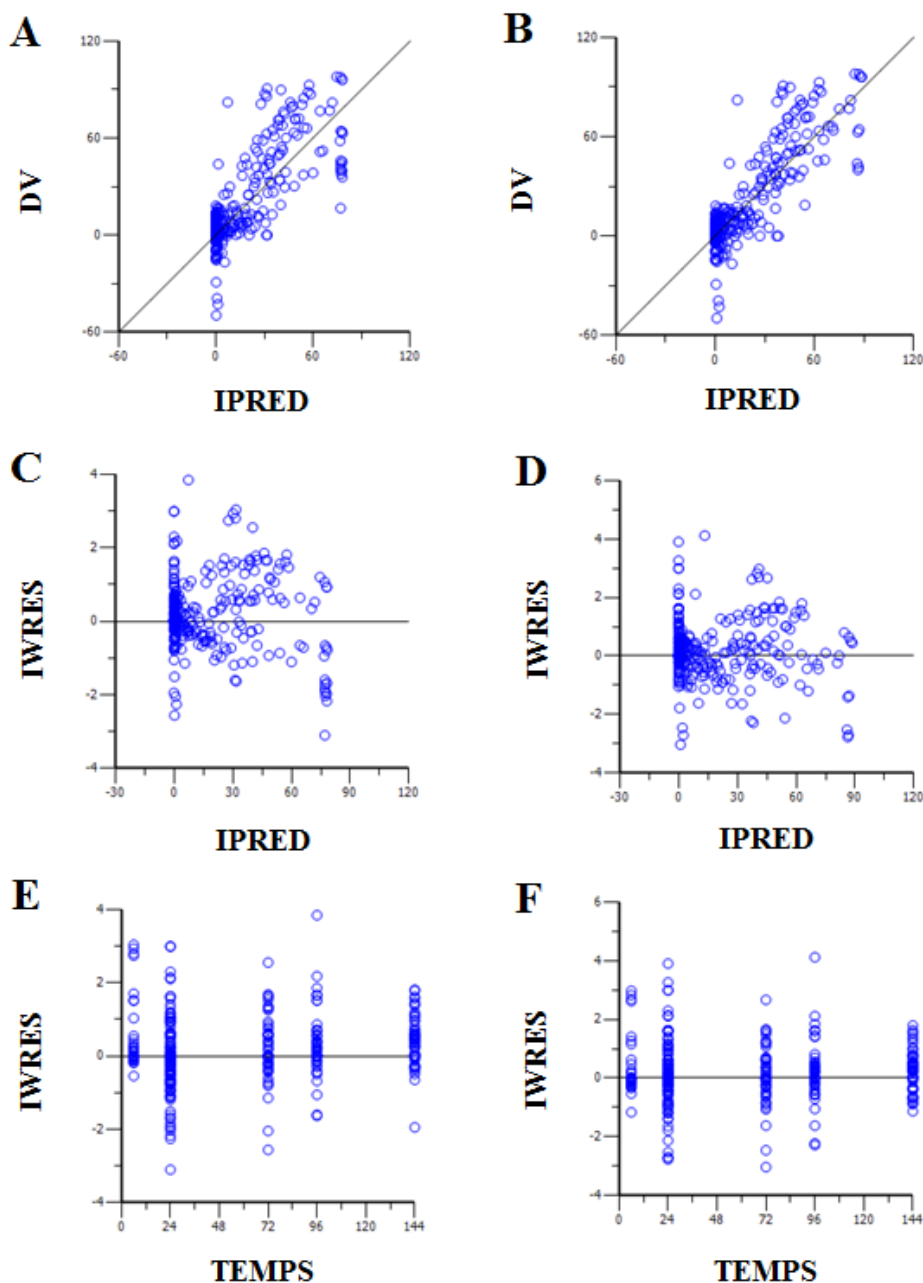


Figure 27. Cytotoxicité : Graphiques diagnostiques - modèle de base vs modèle COV-E, représentant les Prédictions individuelles en fonction des observations (A, B), les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population (C, D) et du temps (E, F) pour le modèle de base (A, C, E) et pour modèle COV-E (B, D, F).

Les prédictions individuelles du **modèle COV-E** semblent plus fidèles aux observations, notamment pour les valeurs élevées, ce qui est sans doute dû au réarrangement de l'erreur résiduelle additive de la cytotoxicité qui a diminuée de 1.8, passant de 19.5 à 16.7 %.

Les résidus semblent également être répartis de manière plus homogène autour de l'axe des abscisses en fonction des prédictions individuelles et en fonction du temps.

Les graphiques diagnostiques relatifs à la cinétique des LT-CD3 et des cellules CD123 sont présentés en [Annexes 10 et 12](#).

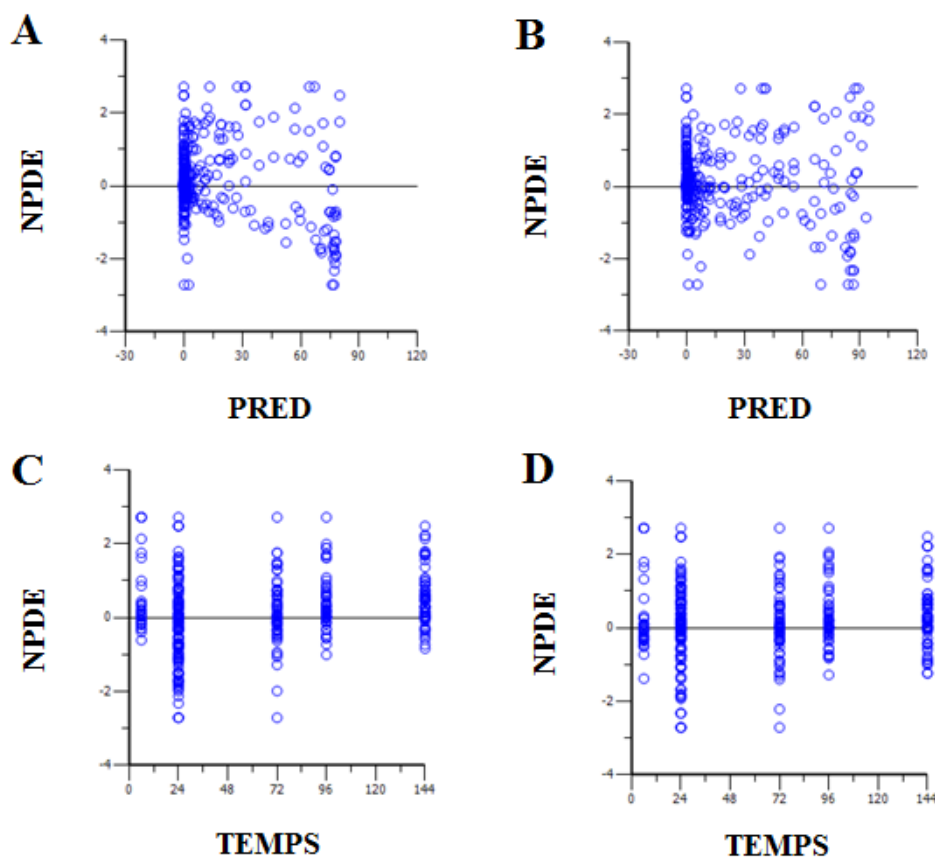


Figure 28. Cytotoxicité : NPDE - modèle de base vs modèle COV-E, représentant les NPDE en fonction des observations (A, B), et en fonction du temps (C, D) pour le modèle de base (A, C) et pour modèle COV-E (B, D).

Les cercles bleus représentent les résidus.

Afin de vérifier notre hypothèse selon laquelle l'effet cytotoxique du médicament S serait médié par les concentrations en synapse, plutôt que par les concentrations en médicament S présent initialement dans le milieu réactionnel, la cytotoxicité observée en fonction des concentrations en synapse prédites groupée par études a été représentée sur la [Figure 29](#).

Sur ce graphique, on peut voir une relation concentration en synapse – Cytotoxicité. En effet, lorsque les concentrations en synapse augmentent, la cytotoxicité augmente jusqu'à l'atteinte d'un plateau plus ou moins élevé en fonction des études.

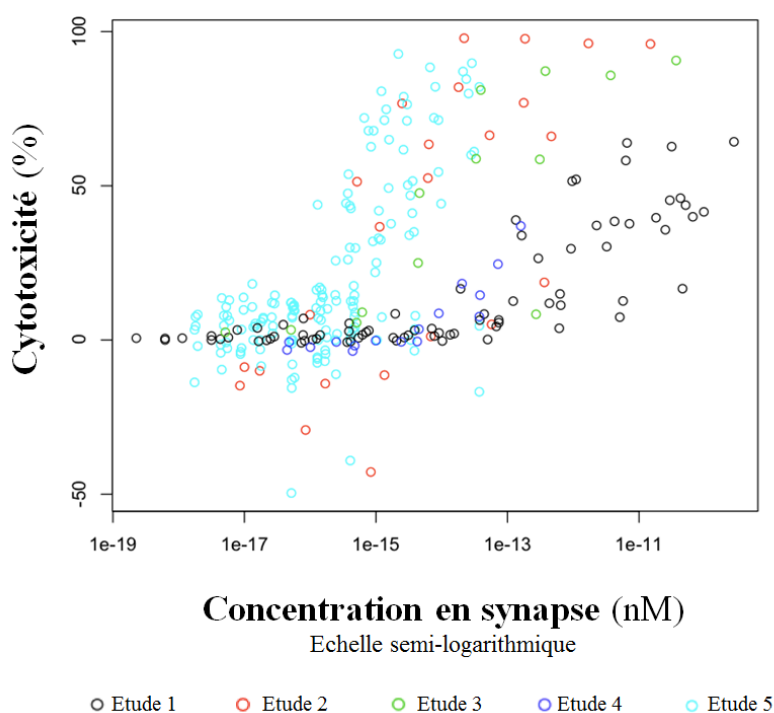


Figure 29. Représentation de la Cytotoxicité observée en fonction des concentrations en synapse prédites groupée par études sur une échelle semi-logarithmique.

A partir d'une concentration de médicament S présente initialement dans le milieu réactionnel, différentes concentrations en synapse sont prédites par le modèle, en fonction des conditions expérimentales relatives au nombre de LT-CD3 initial, au nombre de cellules CD123 initial, au ratio Effecteur-Target, ainsi qu'à l'expression de récepteurs CD123 à la surface des cellules tumorales.

Afin d'apprécier l'impact de l'utilisation des différents ratios Effecteur-Target et des différentes concentrations en médicaments S étudiés, la représentation graphique de la cytotoxicité observée en fonction des concentrations en synapse prédites par le modèle a été stratifiée par ratio Effecteur-Target et est présentée sur la [Figure 30](#). L'interquartile du range de concentration en synapse obtenu grâce à la même concentration de médicament S initial et celui du range de cytotoxicité induite sont superposés aux observations. Ces graphiques montrent que la concentration en synapse augmente avec la concentration en médicament S présente dans le milieu réactionnel et avec le ratio Effecteur-Target. Pour les ratios E:T (0.0033:1), et (0.01:1), il ne semble pas y avoir d'activité quelle que soit la dose en médicament S. La présence d'un effet cytotoxique semble apparaître à partir du ratio E:T (0.1:1), ce qui est cohérent avec l'analyse des données réalisées précédemment.

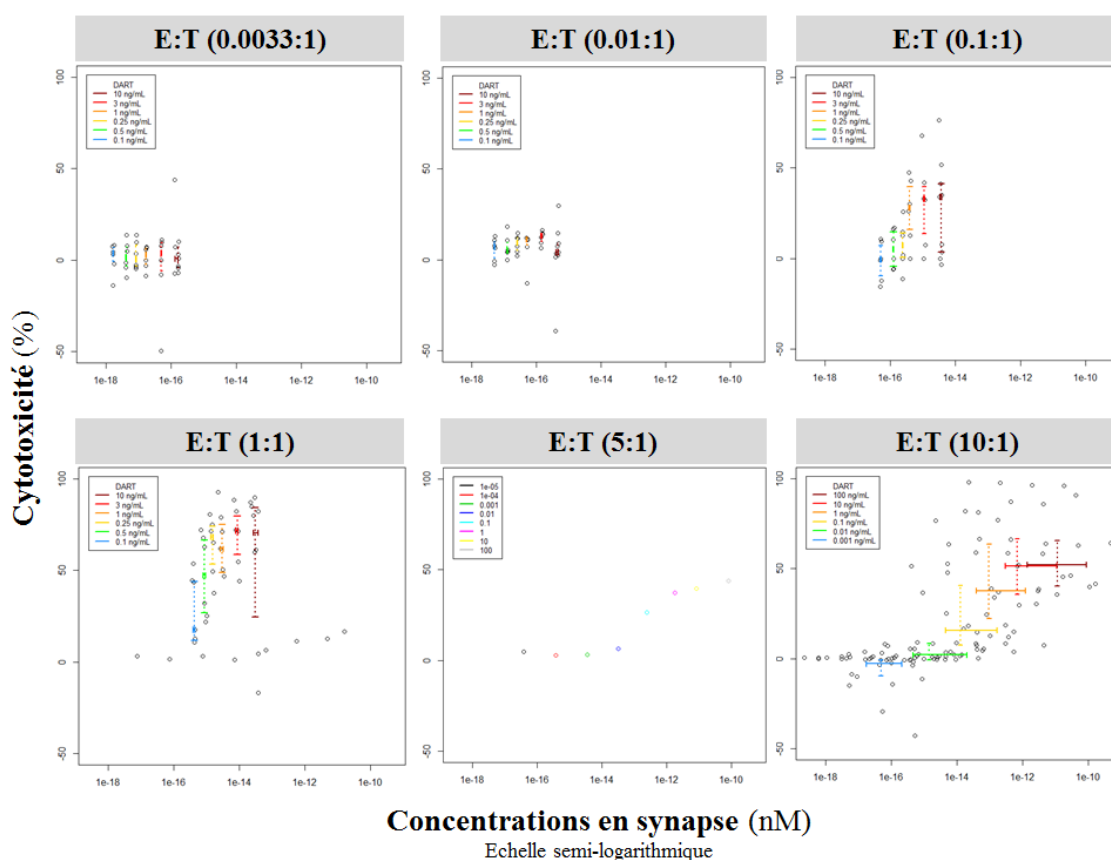


Figure 30. Représentation de la Cytotoxicité observée en fonction des concentrations en synapse prédites stratifiée par ratio Effecteur-Target sur une échelle semi-logarithmique, sur laquelle se superpose les interquartiles du range de concentrations en synapse initiales (lignes pleines) associées à l'interquartile du range de cytotoxicité engendrée (lignes en pointillé).

2.2. Simulations de la concentration de médicament S active

Des simulations ont été réalisées à partir de données cliniques (nombre médian de blastes CD123, expression médiane de CD123 par blastes) afin d'explorer la concentration active prédite par le model pour deux ratios E:T, dans l'optique de guider le choix des doses administrées lors de l'essai clinique de phase I en cours.

Les résultats des simulations sont présentés sur la [Figure 31](#), représentant les concentrations en synapse en fonction des concentrations en médicament S testées.

Les études ayant une sensibilité différente, la concentration en synapse active ciblée (EC80) est celle de l'étude 2, présentant une sensibilité intermédiaire (ligne rouge).

Pour les deux ratios Effecteur-Target testés, les simulations prédisent des concentrations actives de médicament S différentes. Pour le ratio E:T (0.1:1), il faudrait une concentration en médicament S de 10 ng/mL pour atteindre 80 % de l'effet alors qu'il faudrait une concentration de 100 ng/mL pour le ratio E:T (0.1:1), supposé physiologique.

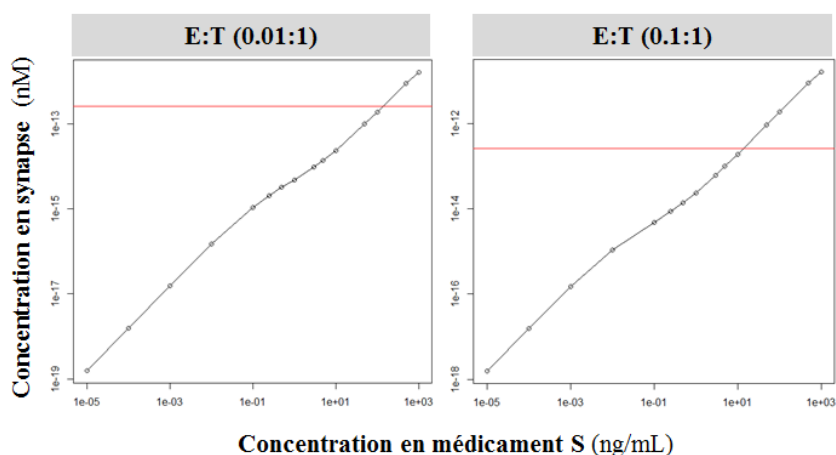


Figure 31. Simulations de concentration active de médicament S réalisées à partir des données patients.

La ligne rouge représente la concentration en synapse active prédite pour l'étude 2 par le modèle COV-E.

3. Discussion & conclusion

Le modèle pharmacodynamique développé est un modèle mécanistique permettant une description longitudinale de la cinétique des lymphocytes T-CD3, des cellules CD123 et de la cytotoxicité induite par le médicament S au cours du temps.

Ce modèle a permis d'intégrer la complexité des données *in vitro* disponibles et en prenant en compte :

- Les comptages cellulaires,
- Les différences présentes entre les lignées cellulaires, telles que le niveau d'expression de récepteur CD123 à la surface des cellules,
- Les différents ratios Effecteur-Target étudiés,
- Un large range de concentration en médicament S.

Les études *in vitro* sont des études sensibles, comportant une variabilité inter-étude élevée. C'est pourquoi, des études *in vitro* réalisées dans des conditions expérimentales différentes (réalisées par des sociétés différentes en l'occurrence), ne sont généralement pas analysées ensemble.

En effet, au sein de la même étude, les résultats obtenus peuvent être hétérogènes, et comporter un bruit élevé, comme par exemple, les données relatives à la cytotoxicité de l'étude 5 ([Figure 22](#)). Alors, si les conditions expérimentales changent, (différents milieux de culture, provenance des cellules différentes, légère différence de protocole, des temps d'incubation différents), l'analyse et l'interprétation des données obtenues lors des études *in vitro* peuvent être complexes.

Malgré cet état des lieux, une stratégie de modélisation pharmacodynamique a été développée dans l'optique d'intégrer et d'exploiter toutes les données disponibles. Le but du modèle Pharmacodynamique n'est pas de décrire parfaitement les données relatives à la cinétique des

LT-CD3 et des cellules CD213 en raison de l'hétérogénéité des données mais de prédire au mieux l'effet cytotoxicité du médicament S sur les cellules CD123 afin de répondre à question posée et d'estimer la concentration en synapse active (EC80).

Le **modèle de base** a permis d'identifier une source de variabilité interindividuelle de 224 % sur la concentration en synapse capable de médier 50 % de l'effet maximal induit par le médicament S (EC50) ([Tableau 4](#)).

L' η shrinkage de l'EC50 est égal à 73 %. Un η shrinkage est considéré comme élevé à partir de 50 % lorsqu'il est calculé sur la variance [289] [290]. Le shrinkage est lié au design des études, ainsi qu'à des données non suffisamment explicatives et se traduit par une tendance des prédictions individuelles à tendre vers la prédiction de population. La présence de shrinkage peut masquer (ou induire) la présence de (fausses) corrélations entre les η et entre les η et les covariables, ce qui implique une perte de pouvoir lors de l'analyse des covariables potentielles et une difficulté à mettre en lumière les paramètres induisant la variabilité [239] [290] [292].

Une forte variabilité inter-étude peut également cacher une autre cause de variabilité. C'est pourquoi une covariable « Etude » a été ajoutée au modèle de base. Cette covariable a permis d'expliquer 47 % de la variabilité interindividuelle sur l'EC50 ([Tableau 5](#)).

Le **modèle COV-E** a également révélé que l'étude 1, serait de 50 à près de 100 fois moins sensible que les autres études, avec une cytotoxicité maximale de 60 % pour la lignée cellulaire Kasumi-3, la lignée comportant le plus haut niveau d'expression de récepteurs CD123 (environ 100 000 CD123/cellule), alors que pour les mêmes cellules, une cytotoxicité près de 100 % est atteinte dans l'étude 2, pour une concentration en médicament S initial et un ratio Effecteur-Target identiques. L'étude 1 est la seule étude à avoir été réalisée par une société différente. Cette différence de sensibilité peut être due à des différences légères au niveau du protocole des études ou des conditions initiales différentes. En effet, dans l'étude 1, le nombre de cellules CD123 initial est 2 fois plus important que dans les autres études (20 000 cellules CD123 par puit, contre 10 000 cellules par puit pour les autres études). Peut-être

qu'avec un nombre plus élevé de cellules tumorales, une plus grande concentration de médicament S est requise pour exercer le même effet. Cependant, le calcul d'occupation des récepteurs CD123 ne semble pas aller dans ce sens car le nombre plus important de cellules CD123 initial ne semble pas impacter le pourcentage d'occupation des récepteurs CD123 par le médicament S (*données non montrées*).

L'hypothèse selon laquelle l'effet cytotoxique du médicament S serait médié par la concentration en synapse plutôt que par la concentration initialement présente dans le milieu réactionnel semble être cohérente. En effet, une relation concentration en synapse – cytotoxicité est visible graphiquement (*Figure 29*). Les résultats de la modélisation montrent qu'en l'absence d'activation et de prolifération des lymphocytes T-CD3, il faudrait au minimum un ratio Effecteur-Target (0.1:1) et une concentration en médicament S présente initialement dans le milieu réactionnel de 1 ng/mL pour avoir un début activité (environ 40 % de cytotoxicité) (*Figure 30*). Les simulations réalisées à partir des données patients obtenues lors des études cliniques montrent que pour le ratio E:T (0.1:1), il faudrait une concentration en médicament S de 10 ng/mL pour atteindre 80 % de l'effet alors qu'il faudrait une concentration de 100 ng/mL pour le ratio E:T (0.1:1), supposé physiologique.

Les hypothèses selon lesquelles les concentrations en synapse induisent une activation et la prolifération des LT-CD3 et que cette nouvelle population de LT-CD3 activés exerce directement un effet cytotoxique sur les cellules CD123 n'ont pas pu être modélisées, car les données disponibles ne montraient pas de prolifération des LT-CD3. On peut noter que les deux études pour lesquelles la cinétique des LT-CD3 au cours du temps est disponible (Etude 2 et 5) ont été réalisées en utilisant une sous population de LT-CD3 CD8.

De nouvelles études *ex vivo* ont été réalisées avec une population de LT-CD3 composée de LT-CD8 et de LT-CD4. Dans ces études, les données relatives à la cinétique des LT-CD3 montrent une prolifération des LT-CD3 en présence de médicament S par rapport aux conditions contrôles (*Annexe 12*). Les Lymphocytes T auraient donc besoin d'un environnement contenant à la fois des LT-CD8 et CD4 pour s'activer et proliférer. De plus, la prolifération des LT-CD3 permettrait une activité cytotoxique à des ratios Effecteur-Target

bien plus faibles que (0.1:1), comme le montre les données de l'étude *ex vivo* comportant un ratio E:T (0.0033:1) et pour laquelle une activité est observée à partir de 0.1 ng/mL de médicament S ([Annexe 12](#)). La part d'activité liée à l'effet des LT-CD3 activé ne serait donc pas à négliger. Ceci a été également supporté par les résultats d'une étude *in vivo* effectuée chez le singe dans laquelle un effet fut visible même après la fin de l'élimination du médicament S dans l'organisme des animaux.

Les nouvelles données disponibles pourraient être intégrées au modèle pharmacodynamique développé :

- La présence de conditions contrôle ne contenant pas de lymphocytes T-CD3, mises en regard de celles qui en contiennent, pourraient permettre d'estimer un effet spécifique des Lymphocytes T-CD3 sur la dégradation des cellules CD123, qui ne serait pas médiée par le médicament S,
- La présence d'activation et de prolifération des lymphocytes T CD3 pourrait être modélisée comme un effet induit par la concentration en synapse atteinte,
- Un effet positif de l'expansion clonale de la population de LT activés sur la dégradation des cellules tumorales pourrait également être pris en compte.

L'intégration de ces nouvelles données permettrait de décrire de manière plus précise la cytotoxicité induite par le médicament S.

Conclusion générale

L'immunothérapie représente un grand espoir dans la lutte contre le cancer. Des résultats très prometteurs ont pu être observés ces vingt dernières années, notamment marquées par l'autorisation sur le marché du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2 positif et du pembrolizumab dans le cancer du poumon à non-petites cellules et du mélanome, devenus des traitements de premières lignes. Une meilleure compréhension de la biologie tumorale et immunitaire, ainsi que des mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de stimuler efficacement le système immunitaire du patient afin de cibler et d'éliminer les cellules tumorales. Cependant certaines limites subsistent à l'utilisation de cette approche, telles que l'accessibilité des traitements aux patients, les capacités actuelles de prédiction de la sécurité, de l'efficacité et de la durabilité à long terme, ainsi que la détermination des doses et les schémas d'administration à étudier en clinique.

Dans ce contexte, la modélisation mathématique s'impose comme un outil indispensable permettant l'analyse et l'interprétation de données précliniques et cliniques en prenant en compte une large quantité d'information et pouvant intégrer un niveau important de complexité. Elle contribue à l'amélioration des connaissances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles sur les composés étudiés, ainsi qu'à la compréhension des facteurs influençant la variabilité interindividuelle et intra-individuelle observée lors de l'administration des médicaments. La modélisation constitue une aide à l'optimisation des doses et des schémas d'administration thérapeutiques, permettant de maximiser l'efficacité du médicament tout en limitant la survenue d'effets indésirables. La réalisation de simulations permet également d'explorer le bénéfice d'associations médicamenteuses et constitue une aide au design de futurs essais cliniques. De nos jours, la modélisation mathématique devient un allié du processus de développement des médicaments, qui contribue à la sécurité des patients, à une meilleure évaluation de la réponse médicamenteuse, à l'augmentation de la rapidité de prise de décision go-no go, ainsi qu'à la réduction des coûts de développement des médicaments.

Bibliographie

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo et al, Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, vol. 136, Int J Cancer, 2015, p. 9.
- [2] Fondation contre le cancer, <http://cancer.be>, dernière consultation 16 Août 2017.
- [3] Institut national du cancer, <http://www.e-cancer.fr>, dernière consultation Juillet 2017.
- [4] G. M. Cooper, The Cell: A Molecular Approach, 2nd edition - The Development and Causes of Cancer, Sinauer Associates, 2000.
- [5] National cancer institute, <https://www.cancer.gov>, dernière consultation Juillet 2017.
- [6] U. D. Akavia, O. Litvin, J. Kim, F. Sanchez-Garcia, D. Kotliar et H. C. Causton, An Integrated Approach to Uncover Drivers of Cancer, vol. 143, Cell, 2010, p. 1005–1017..
- [7] J. Zhang et S. Zhang, Discovery of cancer common and specific driver gene sets, vol. 45, Nucleic Acids Research, 2017, p. e86.
- [8] D. Hanahan et R. A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation, vol. 144, Cell, 2011, p. 646–674.
- [9] M. T. Dorak et E. Karpuzoglu, Gender Differences in Cancer Susceptibility: An Inadequately Addressed Issue, vol. 3, Frontiers in Genetics, 2012, p. 268.
- [10] A. G. Knudson, The genetic predisposition to cancer, vol. 25, B. D. O. A. Series, Éd., 1989, pp. 15-27.
- [11] C. Turnbull et N. Rahman, Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future, vol. 9, Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2008, pp. 321-45.
- [12] K. McPherson, C. M. Steel et J. M. Dixon, Breast cancer - epidemiology, risk factors,

- and genetics, vol. 321, British Medical Journal, 2000, p. 624–628.
- [13] Genetic susceptibility to cancer, vol. 28, International Commission on Radiological Protection, 1998, pp. 1-157.
 - [14] L. Valle, Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives, vol. 20, World Journal of Gastroenterology, 2014, p. 9828–9849.
 - [15] A. De la Chapelle, Genetic predisposition to colorectal cancer, vol. 4, Nature Review Cancer, 2004, pp. 769-80.
 - [16] L. M. Morton, G. M. Dores, M. A. Tucker, C. J. Kim, K. Onel et E. S. Gilbert, Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008, vol. 121, Blood, 2013, pp. 2996-3004.
 - [17] Organisation mondiale de la santé, <http://www.who.int/cancer/prevention/fr/>, dernière consultation Août 2017.
 - [18] Assurance Maladie, <https://www.ameli.fr>, dernière consultation Août 2017.
 - [19] Tabac Info Service, www.tabac-info-service.fr, dernière consultation Août 2017.
 - [20] Institut national de prévention et d'éducation, <http://inpes.santepubliquefrance.fr>, dernière consultation Août 2017.
 - [21] Alcool Info Service, <http://www.alcool-info-service.fr>, dernière consultation Août 2017.
 - [22] Manger Bouger, <http://www.mangerbouger.fr>, dernière consultation Août 2017.
 - [23] Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail, <https://www.anses.fr>, dernière consultation Août 2017.
 - [24] J. Siemiatycki, L. Richardson, K. Straif, B. Latreille, R. Lakhani et S. Campbell, Listing Occupational Carcinogens, vol. 112, E. H. Perspectives, Éd., 2004, p. 1447–1459.

- [25] A. Freund, Listing Occupational Carcinogens, vol. 113, Environmental Health Perspectives, 2005, p. A152.
- [26] I. Derville et N. Michelot, Le plan Particules, vol. 209, Pollution atmosphérique , 2011, pp. 59-71.
- [27] Plan d'urgence pour la qualité de l'air <solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Qualite_de_l_air_interieur_octobre_2013.pdf>, 2013.
- [28] G. J. V. Nossal, G. L. Ada, F. J. Dixon et H. G. Kunkel, Antigens, Lymphoid Cells and the Immune Response, Elsevier, 1971.
- [29] P. Parham, The Immune System, 4th edition, Garland Science, 2014.
- [30] L. M. Sompayrac, How the Immune System Works, 4th edition, Wiley-Blackwell, 2011.
- [31] D. D. Chaplin, Overview of the Immune Response, vol. 125, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, p. S3–23.
- [32] J. Parkin et B. Cohen, An overview of the immune system, vol. 357, The Lancet, 2001, pp. 1777-1789.
- [33] M. Barry et R. C. Bleackley, Cytotoxic lymphocytes: all roads lead to death, vol. 2, Nature Immunology, 2002, p. 401–409.
- [34] Innate Pharma, <http://innate-pharma.com>, dernière consultation Septembre 2017.
- [35] K. Palucka et J. Banchereau, Cancer immunotherapy via dendritic cells, vol. 12, Nat Rev Cancer, 2012, p. 265–277.
- [36] I. Choi, S. Lee et Y.-K. Hong, The New Era of the Lymphatic System: No Longer Secondary to the Blood Vascular System, vol. 2, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012, p. a006445.
- [37] L. N. Cueni et M. D. Detmar, The Lymphatic System in Health and Disease, vol. 6, Lymphatic Research and Biology, 2008, p. 109–122.

- [38] Lymphome Canada, <https://www.lymphoma.ca>, dernière consultation Septembre 2017.
- [39] T. Boon, V. G. Brichard et B. V. D. Eynde, Antigènes de rejet des tumeurs et immunothérapie spécifique du cancer, vol. 11, *Medecine Sciences*, 1995, p. 1279–1287.
- [40] Roche, <http://www.roche.fr>, dernière consultation Septembre 2017.
- [41] V. Catros-Quemener, F. Bouet et N. Genetet, Immunité anti-tumorale et thérapies cellulaires du cancer, vol. 19, *Medecine Sciences*, 2003, p. 43–53.
- [42] D. M. Pardoll, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, vol. 12, *Nat Rev Cancer*, 2012, pp. 252-264.
- [43] P. Matzinger, The danger model: a renewed sense of self, vol. 296, *Science*, 2002, p. 301–305.
- [44] D. M. Pardoll, Cancer vaccines, vol. 4 (suppl), *Nature Medecine*, 1998, p. 525–531.
- [45] B. Bodey, B. J. Bodey, S. E. Siegel et H. E. Kaiser, Failure of cancer vaccines: the significant limitations of this approach to immunotherapy, vol. 20, *Anticancer Research*, 2000, p. 2665–2676.
- [46] S. Sakaguchi, Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance, vol. 101, *Cell*, 2000, p. 455–458.
- [47] S. Chouaib, C. Asselin-Paturel, F. Mami-Chouaib, A. Caignard et J. Y. Blay, The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction, vol. 18, *Immunology Today*, 1997, p. 493–497.
- [48] Y. Meng, L. Graves, T. V. Do, J. So et D. A. Fishman, Upregulation of FasL by LPA on ovarian cancer cell surface leads to apoptosis of activated lymphocytes, vol. 95, *Gynecol Oncol*, 2004, pp. 488-495.
- [49] D. B. Chappell et N. P. Restifo, T cell–tumor cell: a fatal interaction?, vol. 47, *Cancer immunology - immunotherapy : CII*, 1998, pp. 65-71.

- [50] H. Y. Jia, J. L. Liu, M. Z. Yuan, C. J. Zhou, W. D. Sun et J. J. Zhao, Regulation Roles of MICA and NKG2D in Human Renal Cancer Cells, vol. 16, Asian Pac J Cancer Prev, 2015, pp. 3901-3905.
- [51] Institut Curie, <https://curie.fr>, dernière consultation Juillet 2017.
- [52] E. F. McCarthy, The Toxins of William B. Coley and the Treatment of Bone and Soft-Tissue Sarcomas, vol. 26, The Iowa Orthopaedic Journal, 2006, pp. 154-158.
- [53] J. Couzin-Frankel, Breakthrough of the year 2013, vol. 342, Cancer immunotherapy - Science, 2013, pp. 1432-1433.
- [54] L. Del Mastro, M. Lambertini, C. Bighin, A. Levaggi, A. D'Alonzo, S. Giraudi et P. Pronzato, Trastuzumab as first-line therapy in HER2-positive metastatic breast cancer patients, vol. 12, Expert Rev Anticancer Ther, 2012, pp. 1391-1405.
- [55] K. Rihawi, F. Gelsomino, F. Sperandi, B. Melotti, M. Fiorentino, L. Casolari et A. Ardizzoni, Pembrolizumab in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: a review of current evidence, vol. 11, Ther Adv Respir Dis, 2017, pp. 353-373.
- [56] M. Reck, Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. Immunotherapy, vol. 10, Immunotherapy, 2018, pp. 93-105.
- [57] L. Pai-Scherf, G. M. Blumenthal, H. Li, S. Subramaniam, P. Mishra-Kalyani, K. He et H. Zhao, FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond, vol. 22, Oncologist, 2017, pp. 1392-1399.
- [58] L. Zitvogel et G. Kroemer, Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy, vol. 1, Oncoimmunology, 2012, pp. 1223-1225.
- [59] R. S. Dronca et H. Dong, Immunomodulatory Antibody Therapy of Cancer: The Closer the Better, Clin Cancer Res, 2014.
- [60] J. R. Westin, F. Chu, M. Zhang, L. E. Fayad, L. W. Kwak, N. Fowler, J. Romaguera, F. Hagemeister, M. Fanale, F. Samaniego, L. Feng, V. Baladandayuthapani et Z.

- Wang, Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial, vol. 15, *Lancet Oncol*, 2014, pp. 69-77 .
- [61] E. J. Lipson, Re-orienting the immune system: Durable tumor regression and successful re-induction therapy using anti-PD1 antibodies, vol. 2, *Oncoimmunology*, 2013, p. e23661.
- [62] K. M. Morrissey, T. M. Yuraszeck, C. C. Li, Y. Zhang et S. Kasichayanula, Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Opportunities, vol. 2, *Clin Transl Sci*, 2016, pp. 89-104.
- [63] S. S. Alkan, Monoclonal antibodies: the story of a discovery that revolutionized science and medicine, vol. 4, *N. R. Immunol*, Éd., 2004, pp. 153-156 .
- [64] L. M. Weiner, R. Surana et S. Wang, Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy, vol. 10, *Nat Rev Immunol*, 2010, pp. 317-327.
- [65] L. Galluzzi, E. Vacchelli, W. H. Fridman, J. Galon, C. Sautes-Fridman, E. Tartour, J. Zucman-Rossi, L. Zitvogel et G. Kroemer, Trial Watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy, vol. 1, *Oncoimmunology*, 2012, pp. 28-37 .
- [66] E. Vacchelli, A. Eggermont, J. Galon, C. Sautes-Fridman, L. Zitvogel, G. Kroemer et L. Galluzzi, Trial watch: Monoclonal antibodies in cancer therapy, vol. 2, *Oncoimmunology*, 2013, p. e22789.
- [67] F. Cavallo, R. A. Calogero et G. Forni, Are oncoantigens suitable targets for anti-tumour therapy?, vol. 7, *Nat Rev Cancer*, 2007, pp. 707-713 .
- [68] P. G. Coulie, B. J. Van den Eynde, P. van der Bruggen et T. Boon, Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy, vol. 14, *Nat Rev Cancer*, 2014, pp. 135-146.
- [69] N. Ferrara, K. J. Hillan, H. P. Gerber et W. Novotny, Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer, vol. 3, *Nat Rev Drug Discov*, 2004, pp. 391-400.

- [70] A. J. Michiels, E. J. Ryan et J. N. O'Sullivan, Dendritic cell inhibition correlates with survival of colorectal cancer patients on bevacizumab treatment, vol. 1, *Oncoimmunology*, 2012, pp. 1445-1447.
- [71] L. M. Weiner, A. S. Belldegrun, J. Crawford, A. W. Tolcher, P. Lockbaum, R. H. Arends, L. Navale, R. G. Amado, G. Schwab et R. A. Figlin, Dose and schedule study of panitumumab monotherapy in patients with advanced solid malignancies, vol. 14, *Clin Cancer Res*, 2008, pp. 502-508.
- [72] C. Ming Lim, R. Stephenson, A. M. Salazar et R. L. Ferris, TLR3 agonists improve the immunostimulatory potential of cetuximab against EGFR head and neck cancer cells, vol. 2, *Oncoimmunology*, 2013, p. e24677 .
- [73] P. J. Kaplan-Lefko, J. D. Graves, S. J. Zoog, Y. Pan, J. Wall, D. G. Branstetter, J. Moriguchi, A. Coxon, J. N. Huard, R. Xu, M. L. Peach, G. Juan et S. Kaufman, Conatumumab, a fully human agonist antibody to death receptor 5, induces apoptosis via caspase activation in multiple tumor types, vol. 9, *Cancer Biol Ther*, 2010, pp. 618-631.
- [74] T. de La Motte Rouge, L. Galluzzi, K. A. Olaussen, Y. Zermati, E. Tasdemir, T. Robert, H. Ripoché, V. Lazar, P. Dessen, F. Harper, G. Pierron, G. Pinna et N. Araujo, A novel epidermal growth factor receptor inhibitor promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cells resistant to erlotinib, vol. 67, *Cancer Res*, 2007, pp. 6253-6262.
- [75] T. Vu et F. X. Claret, Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer, vol. 2, *Frontiers in Oncology*, 2012, p. 62.
- [76] A. Forero-Torres, J. R. Infante, D. Waterhouse, L. Wong, S. Vickers, E. Arrowsmith, A. R. He, L. Hart, D. Trent, J. Wade, X. Jin, Q. Wang et T. Austin, Phase 2, multicenter, open-label study of tigatuzumab (CS-1008), a humanized monoclonal antibody targeting death receptor 5, in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer, vol. 2, *Cancer Med*, 2013, pp. 925-932.

- [77] P. Hubert et S. Amigorena, Antibody-dependent cell cytotoxicity in monoclonal antibody-mediated tumor immunotherapy, vol. 1, Oncoimmunology, 2012, pp. 103-105.
- [78] R. Houot, H. Kohrt et R. Levy, Boosting antibody-dependant cellular cytotoxicity against tumor cells with a CD137 stimulatory antibody, vol. 1, Oncoimmunology, 2012, pp. 957-958.
- [79] T. Kute, J. R. Stehle Jr, D. Ornelles, N. Walker, O. Delbono et J. P. Vaughn, Understanding key assay parameters that affect measurements of trastuzumab-mediated ADCC against Her2 positive breast cancer cells, vol. 1, Oncoimmunology, 2012, pp. 810-821.
- [80] M. Winiarska, E. Glodkowska-Mrowka, J. Bil et J. Golab, Molecular mechanisms of the antitumor effects of anti- CD20 antibodies, vol. 16, Front Biosci (Landmark Ed), 2011, pp. 277-306.
- [81] P. F. Zipfel et C. Skerka, Complement regulators and inhibitory proteins, vol. 9, Nat Rev Immunol, 2009, pp. 729-740.
- [82] T. Cerny, B. Borisch, M. Introna, P. Johnson et A. L. Rose, Mechanism of action of rituximab, vol. 13 (Suppl 2), Anticancer Drugs, 2002, pp. S3-10.
- [83] S. D. Scott, Rituximab: a new therapeutic monoclonal antibody for non-Hodgkin's lymphoma, vol. 6, Cancer Pract, 1998, pp. 195-197.
- [84] B. Jones, Haematological cancer: rituximab maintenance improves the outcome of elderly patients with FL, vol. 10, Nat Rev Clin Oncol, 2013, p. 607.
- [85] B. Hughes, Antibody-drug conjugates for cancer: poised to deliver?, vol. 9, Nat Rev Drug Discov, 2010, pp. 665-667 .
- [86] M. Leal, P. Sapra, S. A. Hurvitz, P. Senter, A. Wahl, M. Schutten, D. K. Shah, N. Haddish-Berhane et O. Kabbarah, Antibody-drug conjugates: an emerging modality for the treatment of cancer, vol. 1321, Ann N Y Acad Sci, 2014, pp. 41-54.

- [87] S. Armeanu-Ebinger, A. Hoh, J. Wenz et J. Fuchs, Targeting EpCAM (CD326) for immunotherapy in hepatoblastoma, vol. 2, Oncoimmunology, 2013, p. e22620.
- [88] M. Topp, N. Gokbuget, G. Zugmaier, E. Degenhard, M. E. Goebeler et M. Klinger, Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL, vol. 120, Blood, 2012, pp. 5185-5187.
- [89] R. B. Walter, Biting back: BiTE antibodies as a promising therapy for acute myeloid leukemia, vol. 7, Expert Rev Hematol, 2014, pp. 317-319.
- [90] B. D. Choi, G. P. C, L. Sanchez-Perez, D. D. Bigner et J. H. Sampson, Regulatory T cells are redirected to kill glioblastoma by an EGFRvIII-targeted bispecific antibody, vol. 2, Oncoimmunology, 2013, p. e26757.
- [91] L. M. Hoffman et L. Gore, Blinatumomab, a Bi-Specific Anti- CD19/CD3 BiTE((R)) Antibody for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives and Current Pediatric Applications, vol. 4, Front Oncol, 2014, p. 63.
- [92] F. S. Hodi, S. J. O'Day, D. F. McDermott, R. W. Weber, J. A. Sosman, J. B. Haanen et R. Gonzalez, Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma, vol. 363, N Engl J Med, 2010, pp. 711-723.
- [93] L. A. Raedler, Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma, vol. 8(Spec Feature), American Health & Drug Benefits, 2015, pp. 80-183.
- [94] M. K. Chuk, J. T. Chang, M. R. Theoret, E. Sampene, K. He, S. L. Weis et W. S. Helms, FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma, vol. 1, Clin Cancer Res, 2017, pp. 5666-5670.
- [95] E. S. Kim, J. E. Kim, M. A. Patel, A. Mangraviti, J. Ruzevick et M. Lim, Immune Checkpoint Modulators: An Emerging Antiglioma Armamentarium, Journal of Immunology Research, 2016.

- [96] C. E. Rudd, A. Taylor et H. Schneider, CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction, vol. 229, *Immunol Rev*, 2009, pp. 12-26.
- [97] A. Tarhini, E. Lo et D. R. Minor, Releasing the Brake on the Immune System: Ipilimumab in Melanoma and Other Tumors, vol. 25, *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2010, pp. 601-613.
- [98] Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara et T. Honjo, Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death, vol. 11, *EMBO J*, 1992, p. 3887–3895.
- [99] E. K. Mary, J. B. Manish, J. F. Gordon et H. S. Arlene, PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity, vol. 26, *Annu Rev Immunol*, 2008, p. 677–704.
- [100] T. Okazaki, S. Chikuma, Y. Iwai, S. Fagarasan et T. Honjo, A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application, vol. 14, *Nat Immunol*, 2013, p. 1212–1218.
- [101] P. Sharma et J. P. Allison, Immune checkpoint targeting in Cancer Therapy: toward combination strategies with curative potential, vol. 161, *Cell*, 2015, p. 205–214.
- [102] F. Triebel, S. Jitsukawa, E. Baixeras, S. Roman-Roman, C. Genevee et E. Viegas-Pequignot, LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4, vol. 171, *J Exp Med*, 1990, p. 1393–1405.
- [103] S. Sierro, P. Romero et D. E. Speiser, The CD4-like molecule LAG-3, biology and therapeutic applications, vol. 15, *Expert Opin Ther Targets*, 2011, p. 91–101.
- [104] S. Farkona, E. P. Diamandis et I. M. Blasutig, Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?, vol. 14, *BMC Medecine*, 2016, p. 73.
- [105] C. Brignone, B. Escudier, C. Grygar, M. Marcu et F. Triebel, A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma, vol. 5, *Clin Cancer Res.*, 2009, p. 6225–6231.

- [106] I. A. Ascierto, I. Melero, S. Bhatia, P. Bono, R. E. Sanborn, E. J. Lipson et M. K. Callahan, initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy, vol. 35(suppl), *Journal of Clinical Oncology*, 2017, p. 9520.
- [107] C. Brignone, M. Gutierrez, F. Mefti, E. Brain, R. Jarcau et F. Cvitkovic, First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3Ig) enhances immune responses and antitumor activity, vol. 8, *J Transl Med*, 2010, p. 71.
- [108] A. Sanchez-Fueyo, J. Tian, D. Picarella, C. Domenig, X. X. Zheng et C. A. Sabatos, Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, vol. 4, *Nat Immunol*, 2003, p. 1093–1101.
- [109] K. Sakuishi, L. Apetoh, J. M. Sullivan, B. R. Blazar, V. K. Kuchroo et A. C. Anderson, Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity, vol. 207, *J Exp Med*, 2010, p. 2187–2194 .
- [110] K. M. Mahoney, P. D. Rennert et G. J. Freeman, Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets, vol. 14, *Nat Rev Drug Discov*, 2015, pp. 561-584.
- [111] D. R. Withers, F. M. Gaspal, V. Bekiaris, F. M. McConnell, M. Kim, G. Anderson et P. J. Lane, OX40 and CD30 signals in CD4(+) T-cell effector and memory function: a distinct role for lymphoid tissue inducer cells in maintaining CD4(+) T-cell memory but not effector function, vol. 244, *Immunol Rev*, 2011, pp. 134-148.
- [112] M. Croft, The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases, vol. 9, *Nat Rev Immunol*, 2009, pp. 271-285.
- [113] K. Sugamura, N. Ishii et A. D. Weinberg, Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40, vol. 4, *Nat Rev Immunol*, 2004, pp. 420-431.
- [114] A. A. Hombach, J. Heiders, M. Foppe, M. Chmielewski et H. Abken, OX40

- costimulation by a chimeric antigen receptor abrogates CD28 and IL-2 induced IL-10 secretion by redirected CD4(+) T cells, vol. 1, Oncoimmunology, 2012, pp. 458-466.
- [115] A. J. Adler et A. T. Vella, Betting on improved cancer immunotherapy by doubling down on CD134 and CD137 co-stimulation, vol. 2, Oncoimmunology, 2013, p. e22837.
- [116] I. Melero, W. W. Shuford, S. A. Newby, A. Aruffo, J. A. Ledbetter, K. E. Hellstrom et R. S. Mittler, Monoclonal antibodies against the 4-1BB T-cell activation molecule eradicate established tumors, vol. 3, Nat Med, 1997, pp. 682-685.
- [117] Q. Ye, D. G. Song et D. J. Powell Jr, Finding a needle in a haystack: Activation-induced CD137 expression accurately identifies naturally occurring tumor-reactive T cells in cancer patients, vol. 2, Oncoimmunology, 2013, p. e27184.
- [118] Y. W. Moon, J. Hajjar, P. Hwu et A. Naing, Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer, J Immunother Cancer, 2015, p. 3:51.
- [119] I. Théate, N. van Baren, L. Pilotte, P. Moulin, P. Larrieu, J. C. Renauld et et al, Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues, vol. 3, Cancer Immunol Res, 2015, pp. 161-72.
- [120] G. C. Prendergast, C. Smith, S. Thomas, L. Mandik-Nayak, L. Laury-Kleintop, R. Metz et et al, Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer, vol. 63, Cancer Immunol Immunother, 2014, pp. 721-735.
- [121] G. L. Beatty, P. J. O'Dwyer, J. Clark, J. G. Shi, R. C. Newton, R. Schaub et et al, [INCB phI] Phase I study of the safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of the oral inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1) INCB024360 in patients (pts) with advanced malignancies, vol. 31, J Clin Oncol, 2013, p. 3025.
- [122] G. T. Gibney, O. Hamid, T. C. Gangadhar, J. Lutzky, A. J. Olszanski, T. Gajewski et et al, Preliminary results from a phase 1/2 study of INCB024360 combined with ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma, vol. 32, J Clin Oncol, 2014, p.

3010.

- [123] E. Jackson, E. C. Dees, J. S. Kauh, R. D. Harvey, A. Neuger, R. Lush et al, [indoximod + docetaxel] A phase I study of indoximod in combination with docetaxel in metastatic solid tumors, vol. 30, *J Clin Oncol*, 2013, p. 3026.
- [124] G. Schuler, Dendritic cells in cancer immunotherapy, vol. 40, *Eur J Immunol*, 2010, p. 2123–2130.
- [125] R. L. Sabaño et N. Bhardwaj, Dendritic cell immunotherapy, vol. 1284, *Ann N Y Acad of Sci*, 2013, p. 31–45.
- [126] C. S. Higano, P. F. Schellhammer, E. J. Small, P. A. Burch, J. Nemunaitis et L. Yuh, Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer, vol. 115, *Cancer*, 2009, p. 3670–3679.
- [127] P. W. Kantoff, C. S. Higano, N. D. Shore, E. R. Berger, E. J. Small et D. F. Penson, Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer, vol. 363, *N Engl J Med*, 2010, p. 411–422.
- [128] S. L. Topalian, G. J. Weiner et D. M. Pardoll, Cancer immunotherapy comes of age, vol. 29, *J Clin Oncol*, 2011, p. 4828–4836.
- [129] E. Vacchelli, L. Galluzzi, A. Eggermont, J. Galon, E. Tartour, L. Zitvogel et G. Kroemer, Trial Watch: Immunostimulatory cytokines, vol. 1, *Oncoimmunology*, 2012, pp. 493-506.
- [130] M. Papatriantafyllou, Cytokines: true to their family name, vol. 13, *Nat Rev Immunol*, 2013, pp. 544-545.
- [131] P. Chen et S. Balachandran, Development of interferon gamma-based immunocytokines targeting renal cancer, vol. 2, *Oncoimmunology*, 2013, p. e24964.
- [132] B. Tomov, D. Popov, R. Tomova, N. Vladov, W. Den Otter et Z. Krastev, Therapeutic response of untreatable hepatocellular carcinoma after application of the

- immune modulators IL-2, BCG and melatonin, vol. 33, *Anticancer Res*, 2013, pp. 4531-4535.
- [133] M. J. Robertson, J. Kline, H. Struemper, K. M. Koch, J. W. Bauman, O. S. Gardner et S. C. Murray, A dose-escalation study of recombinant human interleukin-18 in combination with rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma, vol. 36, *J Immunother*, 2013, pp. 331-341.
 - [134] N. C. Gorin, F. Isnard, L. Garderet, S. Ikhlef, Q. B. Corm S et O. Legrand, Administration of alemtuzumab and G-CSF to adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: results of a phase II study, vol. 91, *Eur J Haematol*, 2013, pp. 315-321.
 - [135] I. Y. Cheung, K. Hsu et N. K. Cheung, Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, vol. 30, *J Clin Oncol*, 2012, pp. 426-432.
 - [136] N. K. Cheung, H. Guo, J. Hu, D. V. Tassev et I. Y. Cheung, Humanizing murine IgG3 anti-GD2 antibody m3F8 substantially improves antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity while retaining targeting in vivo, vol. 1, *Oncoimmunology*, 2012, pp. 477-486.
 - [137] S. A. Coker, U. B. Dandamudi, A. P. Beelen, N. A. Crosby, J. L. Fisher, M. Obrocea et M. S. Ernstoff, A phase I, dose-escalation study of cyclical weekly oral temozolomide and weekly PEG-interferon alpha-2b in patients with refractory or advanced solid tumours, vol. 25, *J Chemother*, 2013, pp. 362-368.
 - [138] E. E. West, H. T. Jin, A. U. Rasheed, P. Penaloza-Macmaster, S. J. Ha, W. G. Tan et B. Youngblood, PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells, vol. 123, *J Clin Invest*, 2013.
 - [139] R. Omori, J. Eguchi, K. Hiroishi, S. Ishii, A. Hiraide, M. Sakaki et H. Doi, Effects of interferon-alpha-transduced tumor cell vaccines and blockade of programmed cell death-1 on the growth of established tumors, vol. 19, *Cancer Gene Ther*, 2012, pp.

637-643.

- [140] P. A. Prieto, J. C. Yang, R. M. Sherry, M. S. Hughes, U. S. Kammula, D. E. White et C. L. Levy, CTLA- 4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma, vol. 18, Clin Cancer Res, 2012, pp. 2039-2047.
- [141] M. Arellano et S. Lonial, Clinical uses of GM-CSF, a critical appraisal and update, Biologics, 2018, pp. 13-27.
- [142] M. Ahmadzadeh et S. A. Rosenberg, IL-2 administration increases CD4+ CD25(hi) Foxp3+ regulatory T cells in cancer patients, vol. 107, Blood, 2006, pp. 2409-2414.
- [143] G. C. Cesana, G. DeRaffele, S. Cohen, D. Moroziewicz, J. Mitcham, J. Stoutenburg et K. Cheung, Characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients treated with high-dose interleukin-2 for metastatic melanoma or renal cell carcinoma, vol. 24, J Clin Oncol, 2006, pp. 1169-1177.
- [144] G. C. Sim, N. Martin-Orozco, L. Jin, Y. Yang, S. Wu, E. Washington et D. Sanders, IL-2 therapy promotes suppressive ICOS+ Treg expansion in melanoma patients, vol. 124, J Clin Invest, 2014, pp. 99-110.
- [145] C. Camisaschi, P. Filipazzi, M. Tazzari, C. Casati, V. Beretta, L. Pilla et R. Patuzzo, Effects of cyclophosphamide and IL-2 on regulatory CD4+ T cell frequency and function in melanoma patients vaccinated with HLA-class I peptides: impact on the antigen-specific T cell response, vol. 62, Cancer Immunol Immunother, 2013, pp. 897- 908.
- [146] T. Jiang, C. Zhou et S. Ren, Role of IL-2 in cancer immunotherapy, vol. 5, Oncoimmunology, 2016, p. e1163462.
- [147] S. A. Rosenberg, IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer, vol. 192, The Journal of Immunology, 2014, pp. 5451-5458.
- [148] T. Jiang et C. Zhou, The past, present and future of immunotherapy against tumor, vol. 4, Translational Lung Cancer Research, 2015, pp. 253-264.

- [149] I. Mellman, G. Coukos et G. Dranoff, Cancer immunotherapy comes of age, vol. 480, Nature, 2011, p. 480–489.
- [150] H. Shi, X. Qi, B. Ma, Y. Cao, L. Wang et L. Sun, The status, limitation and improvement of adoptive cellular immunotherapy in advanced urologic malignancies, vol. 27, Chin J Cancer Res, 2015, p. 128–137.
- [151] C. S. Hinrichs et S. A. Rosenberg, Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer, vol. 257, Immunol Rev, 2014, p. 56–71.
- [152] D. E. Gilham, J. Anderson, J. S. Bridgeman, R. E. Hawkins, M. A. Exley et H. Stauss, Adoptive T-cell therapy for cancer in the United Kingdom: a review of activity for the British Society of Gene and Cell Therapy annual meeting 2015, vol. 26, Hum Gene Ther, 2015, p. 276–285.
- [153] T. Kazemi, V. Younesi, F. Jadidi-Niaragh et M. Yousefi, Immunotherapeutic approaches for cancer therapy: an updated review, vol. 24, Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2015, p. 1–11.
- [154] S. A. Rosenberg, J. C. Yang, R. M. Sherry, U. S. Kammula, M. S. Hughes et G. Q. Phan, Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy, vol. 17, Clin Cancer Res, 2011, p. 4550–4557.
- [155] R. A. Morgan, M. E. Dudley et S. A. Rosenberg, Adoptive cell therapy: genetic modification to redirect effector cell specificity, vol. 16, Cancer J, 2010, p. 336–341.
- [156] G. Gross, T. Waks et Z. Eshhar, Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity, vol. 86, Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, p. 10024–10028.
- [157] First-Ever CAR T-cell Therapy Approved in U.S, vol. 7, Cancer Discov, 2017, p. OF1.
- [158] J. Liu, J. F. Zhong, X. Zhang et C. Zhang, Allogeneic CD19-CAR-T cell infusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in B cell malignancies, vol.

- 10, *Journal of Hematology & Oncology*, 2017, p. 35.
- [159] M. Ruella et S. S. Kenderian, Next-Generation Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Going off the Shelf, vol. 31, *BioDrugs*, 2017, pp. 473-81.
 - [160] J. N. Brudno, R. P. Somerville, V. Shi, J. J. Rose, D. C. Halverson, D. H. Fowler et J. C. Gea-Banacloche, Allogeneic T Cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease, vol. 34, *J Clin Oncol*, 2016, p. 1112–1121.
 - [161] H. L. Kaufman, F. J. Kohlhapp et A. Zloza, Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs, vol. 14, *Nat Rev Drug Discov*, 2015, p. 642–662.
 - [162] B. D. Lichty, C. J. Breitbach, D. F. Stojdl et J. C. Bell, Going viral with cancer immunotherapy, vol. 14, *Nat Rev Cancer*, 2014, p. 559–567.
 - [163] N. Dharmadhikari, J. M. Mehnert et H. L. Kaufman, Oncolytic virus immunotherapy for melanoma, vol. 16, *Curr Treat Options Oncol*, 2015, p. 1–15.
 - [164] T. L. DeWeese, H. van der Poel, S. Li, B. Mikhak, R. Drew et M. Goemann, A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation Therapy, vol. 61, *Cancer Res*, 2001, p. 7464–7472.
 - [165] A. R. MacLean, E. A. McKie et J. Harland, The herpes simplex virus virulence factor ICP34.5 and the cellular protein MyD116 complex with proliferating cell nuclear antigen through the 63-amino-acid domain conserved in ICP34.5, MyD116, and GADD34, vol. 71, *J Virol*, 1997, p. 442–449.
 - [166] B. L. Liu, M. Robinson, Z. Q. Han, R. H. Branston, C. English et P. Reay, ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties, vol. 10, *Gene Ther*, 2003, p. 292–303.
 - [167] M. Toda, R. L. Martuza et S. D. Rabkin, Tumor growth inhibition by intratumoral inoculation of defective herpes simplex virus vectors expressing granulocyte-

- macrophage colony-stimulating factor, vol. 2, Mol Ther, 2000, p. 324–329.
- [168] J. C. C. Hu, R. S. Coffin, C. J. Davis, N. J. Graham, N. Groves et P. J. Guest, A phase I study of oncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor, vol. 12, Clin Cancer Res, 2006, p. 6737–6747.
 - [169] I. K. Choi, J. S. Lee, S. N. Zhang, J. Park, K. M. Lee et C. H. Sonn, Oncolytic adenovirus co-expressing IL-12 and IL-18 improves tumor-specific immunity via differentiation of T cells expressing IL-12R[beta]2 or IL-18R[alpha], vol. 18, Gene Ther, 2011, p. 898–909.
 - [170] Y. S. Lee, J. H. Kim, K. J. Choi, I. K. K. H. Choi et S. Cho, Enhanced antitumor effect of oncolytic adenovirus expressing interleukin-12 and B7-1 in an immunocompetent murine model, vol. 12, Clin Cancer Res, 2006, p. 5859–5868.
 - [171] M. Z. Tesfay, A. C. Kirk, E. M. Hadac, G. E. Griesmann, M. J. Federspiel et G. N. Barber, PEGylation of vesicular stomatitis virus extends virus persistence in blood circulation of passively immunized mice, vol. 87, J Virol, 2013, p. 3752–3759.
 - [172] J. Morrison, S. S. Briggs, N. Green, K. Fisher, V. Subr et K. Ulbrich, Virotherapy of ovarian cancer with polymer-cloaked adenovirus retargeted to the epidermal growth factor receptor, vol. 16, Mol Ther, 2007, p. 244–251.
 - [173] C. Berger, S. Xuereb, D. C. Johnson, K. S. Watanabe, H. Kiem et P. D. Greenberg, Expression of herpes simplex virus ICP47 and human cytomegalovirus US11 prevents recognition of transgene products by CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes, vol. 74, J Virol, 2000, p. 4465–4473.
 - [174] G. Fulci, L. Breyman, D. Gianni, K. Kurozumi, S. S. Rhee, J. Yu et et al, Cyclophosphamide enhances glioma virotherapy by inhibiting innate immune responses, vol. 103, Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, p. 12873–12878.
 - [175] H. Ledford, Cancer-fighting viruses win approval, vol. 526, Nature, 2015, p. 622–623.

- [176] H. Rehman, A. W. Silk, M. P. Kane et H. L. Kaufman, Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy, vol. 4, *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2016, p. 53.
- [177] P. Hersey et S. Gallagher, Intralesional immunotherapy for melanoma, vol. 109, *J SurgOncol*, 2014, p. 320–326.
- [178] T. R. Hercus, D. Thomas, M. A. Guthridge, P. G. Ekert, J. King-Scott, M. W. Parker et et al, The granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor: linking its structure to cell signaling and its role in disease, vol. 11, *Blood*, 2009, p. 1289–1298.
- [179] N. N. Senzer, H. L. Kaufman, T. Amatruda, M. Nemunaitis, T. Reid, G. Daniels et et al, Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colonystimulating factor–encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma, vol. 27, *J Clin Oncol*, 2009, p. 5763–5771.
- [180] S. Felgner, D. Kocijancic, M. Frahm et S. Weiss, Bacteria in Cancer Therapy: Renaissance of an Old Concept, *International Journal of Microbiology*, 2016.
- [181] T. Chien, A. Doshi et T. Danino, Advances in bacterial cancer therapies using synthetic biology, vol. 5, *Current Opinion in Systems Biology*, 2017, pp. 1-8.
- [182] N. S. Forbes, Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy, vol. 10, *Nature reviews Cancer*, 2010, pp. 785-794.
- [183] Y. Zheng, Y. W. Naguib, Y. Dong, Y. Shi, S. Bou et Z. Cui, Applications of bacillus Calmette-Guerin and recombinant bacillus Calmette-Guerin in vaccine development and tumor immunotherapy, vol. 14, *Expert review of vaccines*, 2015, pp. 1255-1275.
- [184] O. Fuge, N. Vasdev, P. Allchorne et J. S. Green, Immunotherapy for bladder cancer, vol. 7, *Research and Reports in Urology*, 2015, pp. 65-79.
- [185] W. J. Lesterhuis, J. B. Haanen et C. J. Punt, Cancer immunotherapy - revisited, vol. 10, *Nat Rev Drug Discov*, 2011, pp. 591-600.
- [186] C. Humphries, Adoptive cell therapy: Honing that killer instinct, vol. 504, *Nature*,

2013, pp. S13-15.

- [187] M. V. Maus, J. A. Fraietta, B. L. Levine, M. Kalos, Y. Zhao et C. H. June, adoptive Immunotherapy for Cancer or Viruses, *Annu Rev Immunol*, 2014.
- [188] L. M. Weiner, Building better magic bullets - improving unconjugated monoclonal antibody therapy for cancer, vol. 7, *Nat Rev Cancer*, 2007, pp. 701-706.
- [189] I. Melero, S. Hervas-Stubbs, M. Glennie, D. M. Pardoll et L. Chen, Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy, vol. 7, *Nat Rev Cancer*, 2007, pp. 95-106 .
- [190] J. Rice, C. H. Ottensmeier et F. K. Stevenson, DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer, vol. 8, *Nat Rev Cancer*, 2008, pp. 108-120.
- [191] L. Galluzzi, E. Vacchelli, J. B. Pedro, A. Buqué, L. Senovilla, E. E. Baracco et G. Kroemer, Classification of current anticancer immunotherapies, vol. 5, *Oncotarget*, 2014, p. 12472–12508.
- [192] R. M. Srivastava, S. C. Lee, P. A. Andrade Filho, C. A. Lord, H. B. Jie, H. C. Davidson, A. Lopez-Albaitero, S. P. Gibson, W. E. Gooding, S. Ferrone et R. L. Ferris, Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients, vol. 19, *Clin Cancer Res*, 2013, pp. 1858-1872.
- [193] S. Derer, S. Lohse et T. Valerius, EGFR expression levels affect the mode of action of EGFR-targeting monoclonal antibodies, vol. 2, *Oncoimmunology*, 2013, p. e24052.
- [194] M. Manzoni, B. Rovati, M. Ronzoni, F. Loupakis, S. Mariucci, V. Ricci, E. Gattoni, L. Salvatore, C. Tinelli, E. Villa et M. Danova, Immunological effects of bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer, vol. 79, *Oncology*, 2010, pp. 187-196.
- [195] F. S. Hodi, D. Lawrence, C. Lezcano, X. Wu, J. Zhou, T. Sasada, W. Zeng, A.

- Giobbie-Hurder, M. B. Atkins, N. Ibrahim, P. Friedlander, K. T. Flaherty et G. F. Murphy, Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma, vol. 2, *Cancer Immunol Res*, 2014, pp. 632-642.
- [196] M. Terme, S. Pernot, E. Marcheteau, F. Sandoval, N. Benhamouda, O. Colussi, O. Dubreuil, A. F. Carpentier, E. Tartour et J. Taieb, VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer, vol. 73, *Cancer Res*, 2013, pp. 539-549.
- [197] D. W. Lee, R. Gardner, D. L. Porter, C. U. Louis, N. Ahmed, M. Jensen et e. et al, Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome, vol. 124, *Blood*, 2014, pp. 188-195.
- [198] L. Chatenoud, C. Ferran, C. Legendre, I. Thouard, S. Merite, A. Reuter et et al, In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids., vol. 49, *Transplantation*, 1990, pp. 697-702 .
- [199] M. G. Wing, T. Moreau, J. Greenwood, R. M. Smith, G. Hale, J. Isaacs et et al, Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells, vol. 98, *J Clin Invest*, 1996, pp. 2819-2826.
- [200] C. Helissey, C. Vicier et S. Champiat, The development of immunotherapy in older adults: new treatments, new toxicities?, vol. 7, *J Geriatr Oncol*, 2016, pp. 325-333.
- [201] J. M. Michot, C. Bigenwald, S. Champiat, M. Collins, F. Carbonnel, S. Postel-Vinay et A. Berdelou, Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review, vol. 54, *Eur J Cancer*, 2016, pp. 139-148.
- [202] J. Weiden, J. Tel et C. G. Figdor, Synthetic immune niches for cancer immunotherapy, *Nat Rev Immunol*, 2017.
- [203] G. Alatrash, H. Jakher, P. D. Stafford et E. A. Mittendorf, Cancer immunotherapies, their safety and toxicity, vol. 12, *Expert Opin Drug Saf*, 2013, pp. 631-645.
- [204] L. van Hooren, L. C. Sandin, I. Moskalev, P. Ellmark, A. Dimberg, P. Black et T. H.

- Tötterman, Local checkpoint inhibition of CTLA-4 as a monotherapy or in combination with anti-PD1 prevents the growth of murine bladder cancer, vol. 47, *Eur J Immunol*, 2017, pp. 385-393.
- [205] M. F. Fransen, T. C. van der Sluis, F. Ossendorp, R. Arens et C. J. Melief, Controlled local delivery of CTLA-4 blocking antibody induces CD8⁺ T-cell-dependent tumor eradication and decreases risk of toxic side effects, vol. 19, *Clin Cancer Res*, 2013, pp. 5381-5389.
- [206] K. T. Adams, Cancer immunotherapies and their cost take center stage at ASCO's 2015 annual meeting, vol. 24, *Manag Care*, 2015, p. 30–32.
- [207] F. Tartari, M. Santoni, L. Burattini, P. Mazzanti, A. Onofri et R. Berardi, Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: Recent insights and future challenges, vol. 48, *Cancer Treat Rev*, 2016, pp. 20-24.
- [208] N. P. Restifo, M. E. Dudley et S. A. Rosenberg, Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response, vol. 12, *Nat Rev Immunol*, 2012, p. 269–281.
- [209] I. Melero, D. M. Berman, M. A. Aznar, A. J. Korman, J. L. P. Gracia et J. Haanen, Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer, vol. 15, *Nat Rev Cancer*, 2015, p. 457–472.
- [210] T. N. Schumacher, C. Kesmir et M. M. van Buuren, Biomarkers in cancer immunotherapy, vol. 27, *Cancer Cell*, 2015, p. 12–14.
- [211] Y. Yang, Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer, vol. 125, *J Clin Invest*, 2015, p. 3335–3337.
- [212] M. Chiriva-Internati et A. Bot, A new era in cancer immunotherapy: discovering novel targets and reprogramming the immune system, vol. 34, *Int Rev Immunol*, 2015, pp. 101-103.
- [213] D. J. Schwartzentruber, D. H. Lawson et J. M. Richards, gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma, vol. 364, *N Engl J Med*, 2011, p. 2119–2127.

- [214] S. Champiat et A. Marabelle, Checkpoint immunologique comme cible thérapeutique, vol. 17, *Oncologie*, 2015, pp. 354-371.
- [215] G. Kroemer, L. Galluzzi, O. Kepp et L. Zitvogel, Immunogenic cell death in cancer therapy, vol. 31, *Annu Rev Immunol*, 2013, p. 51–72.
- [216] C. Menard, F. Martin, L. Apetoh, F. Bouyer et F. Ghiringhelli, Cancer chemotherapy: not only a direct cytotoxic effect, but also an adjuvant for antitumor immunity, vol. 57, *Cancer Immunol Immunother*, 2008, p. 1579–1587.
- [217] F. Moschella, E. Proietti, I. Capone et F. Belardelli, Combination strategies for enhancing the efficacy of immunotherapy in cancer patients, vol. 1194, *Ann NY Acad Sci.*, 2010, p. 169–178.
- [218] D. T. Le et E. M. Jaffee, Regulatory T-cell modulation using cyclophosphamide in vaccine approaches: a current perspective, vol. 72, *Cancer Res*, 2012, p. 3439–3444.
- [219] R. Maiti, Metronomic chemotherapy, vol. 5, *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 2014, pp. 186-192.
- [220] A. Ribas, P. Hersey, M. R. Middleton, H. Gogas, K. T. Flaherty, V. K. Sondak et et al, New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma, vol. 18, *Clin Cancer Res*, 2012, pp. 336-341.
- [221] F. Barlesi et C. Robert, Les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le mélanome et le cancer bronchique, vol. 3, *Innovations et thérapeutiques en oncologie*, 2017, pp. 139-147.
- [222] J. D. Wolchok, H. Kluger, M. K. Callahan, M. A. Postow, N. A. Rizvi, A. M. Lesokhin et et al, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, vol. 369, *N Engl J Med*, 2013, p. 122–133.
- [223] M. Hazarika, M. K. Chuk, M. R. Theoret, S. Mushti, K. He, S. L. Weis et A. H. Putman, U.S. FDA Approval Summary: Nivolumab for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma Following Progression on Ipilimumab, vol. 23, *Clin Cancer Res*, 2017, pp. 3484-3488.

- [224] Fondation Synergie lyon cancer, <http://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/le-parcours-du-medicament>, dernière consultation Février 2018.
- [225] I. Kola et J. Landis, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?, vol. 3, Nat Rev Drug Discov, 2004, pp. 711-716.
- [226] A. P. Li, Preclinical in vitro screening assays for drug-like properties, vol. 2, Drug Discov Today Technol, 2005, pp. 179-85.
- [227] K. Brake, A. Gumireddy, A. Tiwari, H. Chauhan et D. Kumari, In vivo Studies for Drug Development via Oral Delivery: Challenges, Animal Models and Techniques, vol. 8, Pharm Anal Acta, 2017, p. 9.
- [228] B. M. Agoram, S. W. Martin et P. H. Van der Graaf, The role of mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling in translational research of biologics, vol. 12, Drug Discov Today, 2007, pp. 1018-24 .
- [229] D. E. Mager et W. J. Jusko, General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition, vol. 28, J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2001, pp. 507-32.
- [230] D. E. Mager, Target-mediated drug disposition and dynamics, vol. 28, Biochem Pharmacol, 2006, pp. 1-10.
- [231] Food and Drug Administration, Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072109.pdf>>, dernière consultation Novembre 2017, 2003.
- [232] Food and Drug Administration, Guidance for Industry: End-of-Phase 2A Meetings. Draft guidance <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079690.pdf>>, dernière consultation Octobre 2017, 2008.
- [233] S. M. Huang, D. R. Abernethy, Y. Wang, P. Zhao et I. Zineh, The utility of modeling and simulation in drug development and regulatory review, vol. 102, J Pharm Sci,

- 2013, pp. 2912-2923.
- [234] R. L. Lalonde, K. G. Kowalski, M. M. Hutmacher, W. Ewy, D. J. Nichols, P. A. Milligan et al, Model-based drug development, vol. 82, Clin Pharmacol Ther, 2007, pp. 21-32.
 - [235] B. C. Bender, E. Schindler et L. E. Friberg, Population pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response, vol. 79, British Journal of Clinical Pharmacology, 2015, pp. 56-71.
 - [236] P. A. Lockwood, J. A. Cook, W. E. Ewy et J. W. Mandema, The use of clinical trial simulation to support dose selection: application to development of a new treatment for chronic neuropathic pain, vol. 20, Pharm Res, 2003, pp. 1752-1759.
 - [237] L. B. Sheiner, B. Rosenberg et V. V. Marathe, Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data, vol. 5, J Pharmacokinet Biopharm, 1997, pp. 445-479.
 - [238] D. R. Mould et R. N. Upton, Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development, vol. 1, CPT Pharmacometrics and Systems Pharmacology, 2012, p. e6.
 - [239] D. R. Mould et R. N. Upton, Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development - Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods, vol. 2, CPT Pharmacometrics and Systems Pharmacology, 2013, p. e38.
 - [240] R. N. Upton et D. R. Mould, Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development - part 3: introduction to pharmacodynamic modeling methods, vol. 3, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2014, p. e88.
 - [241] A. Clark, The mode of action of drugs on cells, London: Edward Arnold, 1933.
 - [242] T. Kenakin, Principles: receptor theory in pharmacology, vol. 25, Trends Pharmacol Sci, 2004, pp. 186-192.
 - [243] A. Hill, The Possible Effects of The Aggregation of The Molecules of Haemoglobin

- on its Dissociation Curves, vol. 40, The Journal of Physiology, 1910, pp. iv-vii.
- [244] G. Levy, Kinetics of drug action: an overview, vol. 78, J Allergy Clin Immunol, 1986, pp. 754-761.
- [245] O. Campagne, A. Delmas, S. Fouliard, M. Marylore Chenel, G. R. Chichili, H. Li, R. Alderson, J.-M. Scherrmann et D. E. Mager, Integrated Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of a Bispecific CD3xCD123 DART® Molecule in Nonhuman Primates: Evaluation of Activity and Impact of Immunogenicity, Clinical Cancer Research, 2018.
- [246] Food and Drug Administration, Critical Path Initiative <<https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/default.htm>>, 2004.
- [247] D. E. Mager et W. J. Jusko, Development of translational pharmacokinetic-pharmacodynamic models, vol. 83, Clin Pharmacol Ther, 2008, pp. 909-912 .
- [248] E. I. Lepist et W. J. Jusko, Modeling and allometric scaling of s(+)-ketoprofen pharmacokinetics and pharmacodynamics: a retrospective analysis, vol. 27, J Vet Pharmacol Ther, 2004, p. 211–218.
- [249] G. Levy, The case for preclinical pharmacodynamics. In: Yacobi A, Skelly JP, Shah VP, Benet LZ, editors. Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development, Plenum, 1993.
- [250] H. Boxenbaum, Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics, vol. 10, J Pharmacokinet Biopharm, 1982, p. 201–227.
- [251] G. B. West, J. H. Brown et B. J. Enquist, A general model for the origin of allometric scaling laws in biology, vol. 276, Science, 1997, p. 122–126.
- [252] V. F. Cosson, E. Fuseau, C. Efthymiopoulos et A. Bye, Mixed effect modeling of sumatriptan pharmacokinetics during drug development. I: interspecies allometric scaling, vol. 25, J Pharmacokinet Biopharm, 1997, p. 149–167.

- [253] J. Y. Chien, S. Friedrich, M. A. Heathman, D. P. de Alwis et V. Sinha, Pharmacokinetics/pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation, vol. 7, AAPS J, 2005, p. e544–e559.
- [254] G. M. Meno-Tetang et P. J. Lowe, On the prediction of the human response: a recycled mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic approach, vol. 96, Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2005, pp. 182-192.
- [255] T. Denayer, T. Stöhr et M. Van Roy, Animal models in translational medicine: Validation and prediction, vol. 2, New Horizons in Translational Medicine, 2014, pp. 5-11.
- [256] J. Liu, S. J. Blake, M. J. Smyth et M. W. Teng, Improved mouse models to assess tumour immunity and irAEs after combination cancer immunotherapies, vol. 3, Clinical & Translational Immunology, 2014, p. e22.
- [257] Z. Wang et T. S. Deisboeck, Mathematical modeling in cancer drug discovery, vol. 19, Drug Discov Today, 2014, p. 145–150.
- [258] J. C. Panetta, A mathematical model of drug resistance: Heterogeneous tumors, vol. 147, Math Biosci, 1998, p. 41–61.
- [259] L. G. de Pillis, W. Gu et A. E. Radunskaya, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, vol. 238, J Theo Biol, 2006, p. 841–862.
- [260] J. Elias, L. Dimitrio, J. Clairambault et R. Natalini, The p53 protein and its molecular network: Modelling a missing link between dna damage and cell fate, vol. 1844, Biochim Biophys Acta, Proteins Proteomics, 2014, p. 232–47.
- [261] Z. Agur, M. Elishmereni et Y. Kheifetz, Personalizing oncology treatments by predicting drug efficacy, side-effects, and improved therapy: mathematics, statistics, and their integration, vol. 6, Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2014, p. 239–253.
- [262] N. P. Brodin, I. R. Vogelius, T. Bjork-Eriksson, P. M. af Rosenschold, M. V. Maraldo, M. C. Aznar, L. Specht et S. M. Bentzen, Optimizing the radiation therapy

- dose prescription for pediatric medulloblastoma: Minimizing the life years lost attributable to failure to control the disease and late complication risk, vol. 53, *BMC Cancer*, 2014, p. 462–470.
- [263] Y. Batmani et H. Khaloozadeh, Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach, vol. 43, *Comput Biol Med*, 2013, p. 2089–2095.
 - [264] K. C. Bulusu, R. Guha, D. J. Mason, R. P. Lewis, E. Muratov, Y. Kalantar Motamedi et al, Modelling of compound combination effects and applications to efficacy and toxicity: state-of-the-art, challenges and perspectives, vol. 21, *Drug Discov Today*, 2016, pp. 225-38.
 - [265] S. Urien, La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux, vol. 17, *La lettre du Pharmacologue*, 2003, pp. 97-102.
 - [266] X. Huang, J. Ning et A. S. Wahed, Optimization of individualized dynamic treatment regimes for recurrent diseases, vol. 33, *Stat Med*, 2014, p. 2363–2378.
 - [267] E. E. M. Moodie, T. S. Richardson et D. A. Stephens, Demystifying optimal dynamic treatment regimes, vol. 63, *Biom*, 2014, p. 447–455.
 - [268] J. F. Yamamoto et M. T. Goodman, Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002, vol. 19, *Cancer Causes and Control*, 2008, pp. 379-390.
 - [269] N. Howlader, A. M. Noone et M. Krapcho, SEER Cancer Statistics Review 1975-2008, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, dernière consultation le 26 Juin 2017, National Cancer Institute.
 - [270] GLOBOCAN, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, dernière consultation le 26 Juin 2017.
 - [271] A. Monnereau, L. Remontet, M. Maynadié, F. Binder-Foucard, A. Belot et X. Troussard, Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 Partie 2 - Hémopathies malignes, I. d. v. sanitaire, Éd., 2013, p. 88.

- [272] I. De Kouchkovsky et M. Abdul-Hay, 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update', vol. 6, Blood Cancer Journal, 2016, p. e441.
- [273] J. P. Patel, M. Gonen, M. E. Figueroa, H. Fernandez, Z. Sun et J. Racevskis, Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia, vol. 366, New England Journal of Medicine, 2012, pp. 1079-1089.
- [274] N. L. Harris, E. S. Jaffe, J. Diebold, G. Flandrin, H. K. Muller-Hermelink et J. Vardiman, The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues, vol. 10, Annals of Oncology, 1999, pp. 1419-1432.
- [275] S. H. Swerdlow, E. Campo et N. L. Harris, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, 2008.
- [276] D. A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. J. Borowitz et M. M. Le Beau, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, vol. 127, Blood, Éd., 2016, pp. 2391-2405.
- [277] U. Testa, R. Riccioni, E. Coccia, E. Stellacci, P. Samoggia et R. Latagliata, Elevated expression of IL-3R alpha in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity and poor prognosis, vol. 2, Blood, Éd., 2002, pp. 2980-2988.
- [278] U. Testa, E. Pelosi et A. Frankel, CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies, vol. 2, B. Research, Éd., 2014, p. 4.
- [279] C. T. Jordan, D. Upchurch, S. J. Szilvassy, M. L. Guzman, D. S. Howard et A. L. Pettigrew, The interleukin-3 receptor alpha is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells, vol. 2, Leukemia, Éd., 2000, pp. 1777-1784.
- [280] L. Munoz, J. F. Nomdedeu, O. Lopez, M. J. Cornier, M. Bellido et A. Aventin, Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies, vol. 2, Haematologica, Éd., 2001, pp. 1261-1269.
- [281] M. Klinger, C. Brandl, G. Zugmaier, Y. Hijazi, R. C. Bargou et M. S. Topp,

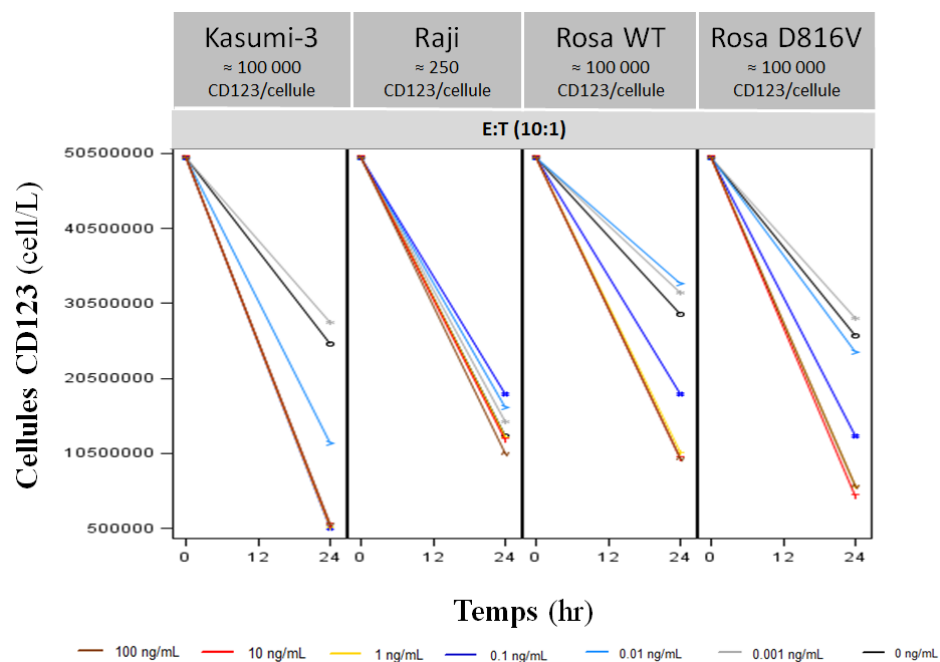
- Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab, vol. 119, *Blood*, Éd., 2012, pp. 6226-6233.
- [282] X. Wu, A. J. Sereno, F. Huang, K. Zhang, M. Batt et J. R. Fitchett, Protein design of IgG/TCR chimeras for the co-expression of Fab-like moieties within bispecific antibodies, vol. 7, *mAbs*, 2015, pp. 364-376.
- [283] M. Zhu, B. Wu, C. Brandl, J. Johnson, A. Wolf et A. Chow, Blinatumomab, a Bispecific T-cell Engager (BiTE(®)) for CD-19 Targeted Cancer Immunotherapy: Clinical Pharmacology and Its Implications, vol. 55, *Clinical Pharmacokinetic*, 2016, pp. 1271-1288.
- [284] J. Marshall, Maximum-Tolerated Dose, Optimum Biologic Dose, or Optimum Clinical Value: Dosing Determination of Cancer Therapies, vol. 30, *J. o. C. Oncology*, Éd., 2012, pp. 2815-2816.
- [285] X. Chen, N. Haddish-Berhane, P. Moore, T. Clark, Y. Yang et H. Li, Mechanistic Projection of First-in-Human Dose for Bispecific Immunomodulatory P-Cadherin LP-DART: An Integrated PK/PD Modeling Approach, vol. 100, *C. P. a. Therapeutics*, Éd., 2016, pp. 232-241.
- [286] European Medicines Agency, Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. Draft 2016.
- [287] B. Carpentier, P. Pierobon, C. Hivroz et N. Henry, T-cell artificial focal triggering tools: linking surface interactions with cell response, vol. 4, *P. ONE*, Éd., 2009, p. e4784.
- [288] J. W. Mandema, D. Verotta et L. B. Sheiner, Building population pharmacokinetic–pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects, vol. 20, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1992, pp. 511-528.
- [289] M. O. Karlsson et R. M. Savic, Diagnosing model diagnostics, vol. 82, *Clinical*

Pharmacology and Therapeutics, 2007, pp. 17-20.

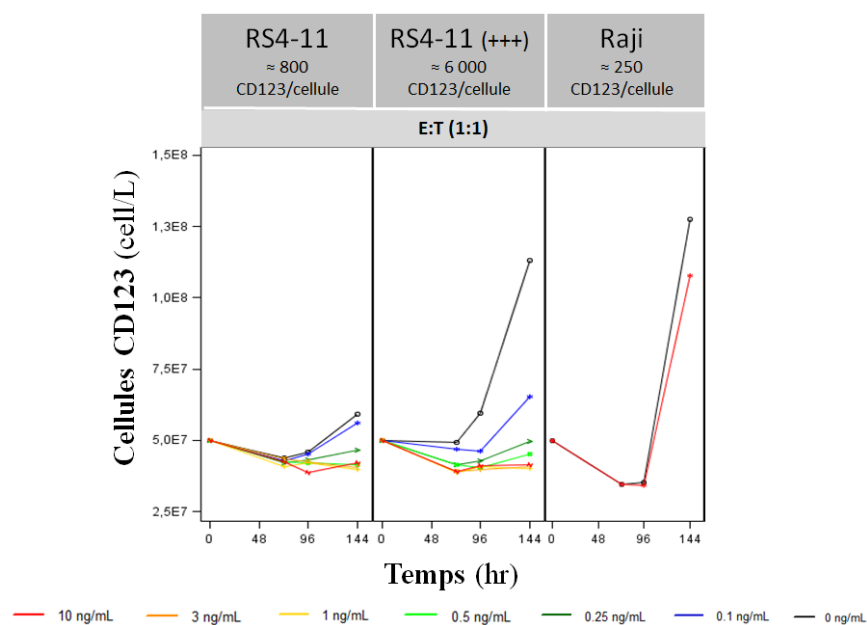
- [290] R. M. Savic et M. O. Karlsson, Importance of shrinkage in empirical Bayes estimates for diagnostics: problems and solutions, vol. 11, AAPS Journal, 2009, pp. 558-569.
- [291] X. S. Xu, M. Yuan, M. O. Karlsson, A. Dunne, P. Nandy et A. Vermeulen, Shrinkage in nonlinear mixed-effects population models: quantification, influencing factors, and impact, vol. 4, AAPS Journal, 2012, pp. 927-936.
- [292] T. H. T. Nguyen, M. Mouksassi, N. Holford, N. Al-Huniti, I. Freedman et A. C. Hooker, Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics, vol. 6, CPT Pharmacometrics and Systems Pharmacology, 2017, p. 87–109.
- [293] R. E. Kass et A. E. Raftery, Bayes factors, vol. 90, Journal of the American Statistical Association, 1995, pp. 773-795.
- [294] M. Al-Hussaini, M. P. Rettig, J. K. Ritchey, D. Karpova, G. L. Uy et L. G. Eissenberg, Targeting CD123 in acute myeloid leukemia using a T-cell–directed dual-affinity retargeting platform, vol. 127, Blood, 2016, pp. 122-131.

Annexes

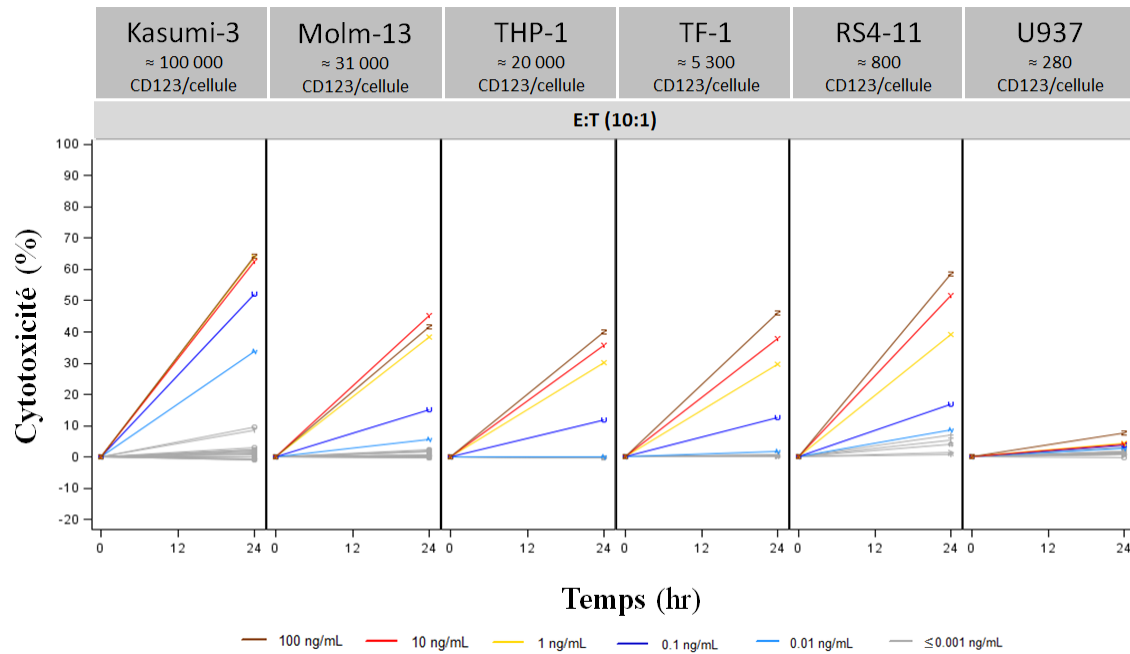
Annexe 1. Etude 2 : Cinétique des cellules CD123 au cours du temps.



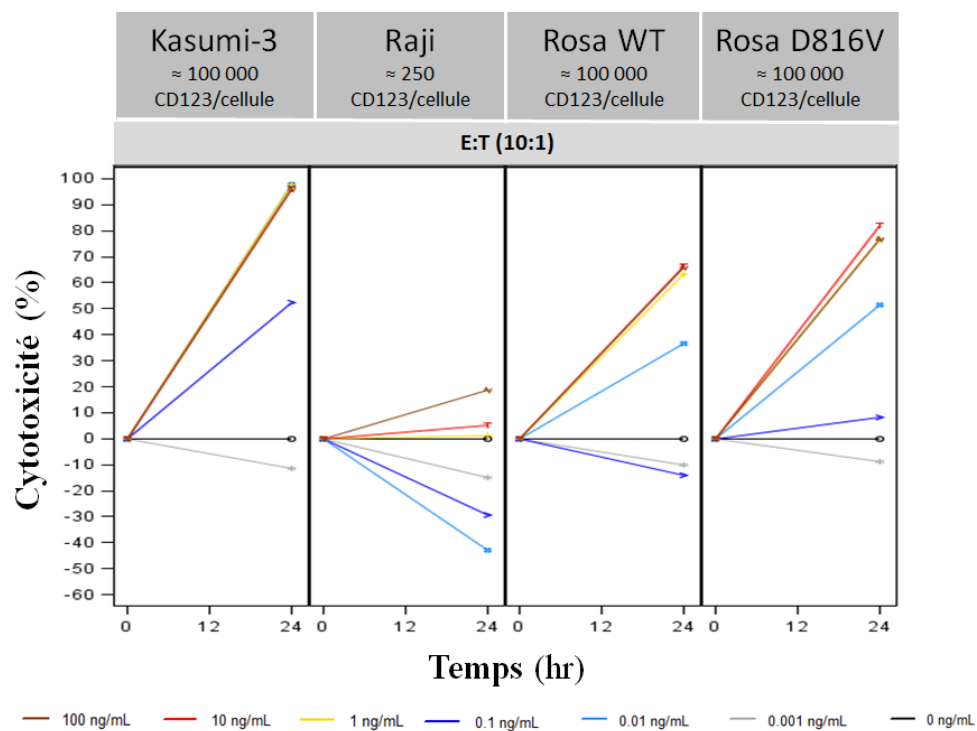
Annexe 2. Etude 5 : Cinétique des cellules CD123 au cours du temps pour le ratio Effecteur-Target (1 :1).



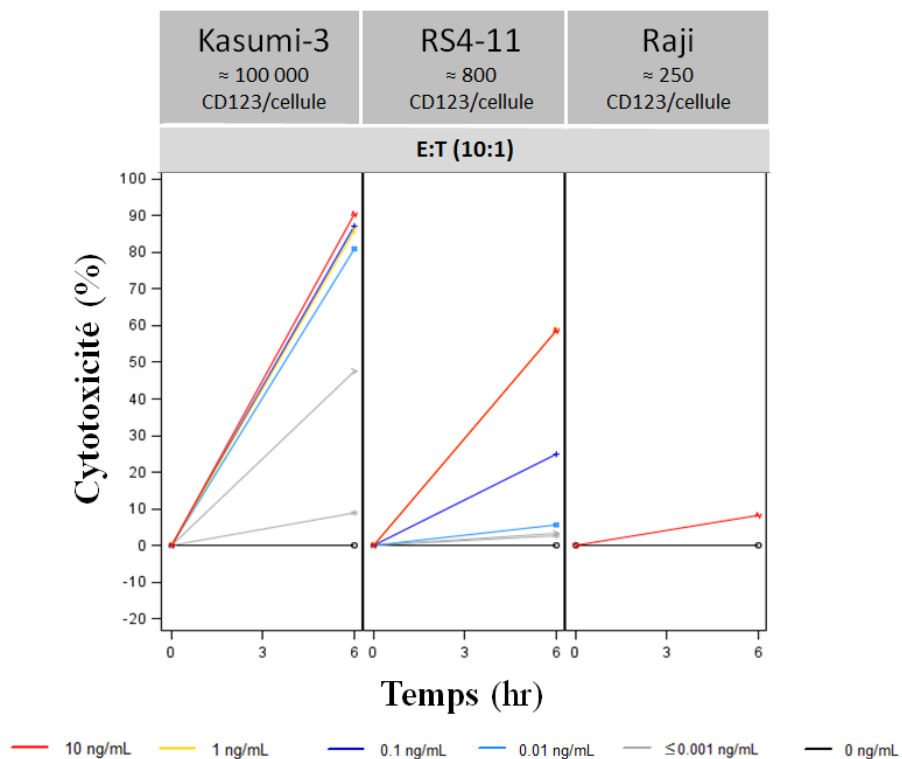
Annexe 3. Etude 1 : Cytotoxicité au cours du temps pour le ratio Effecteur-Target (10:1).



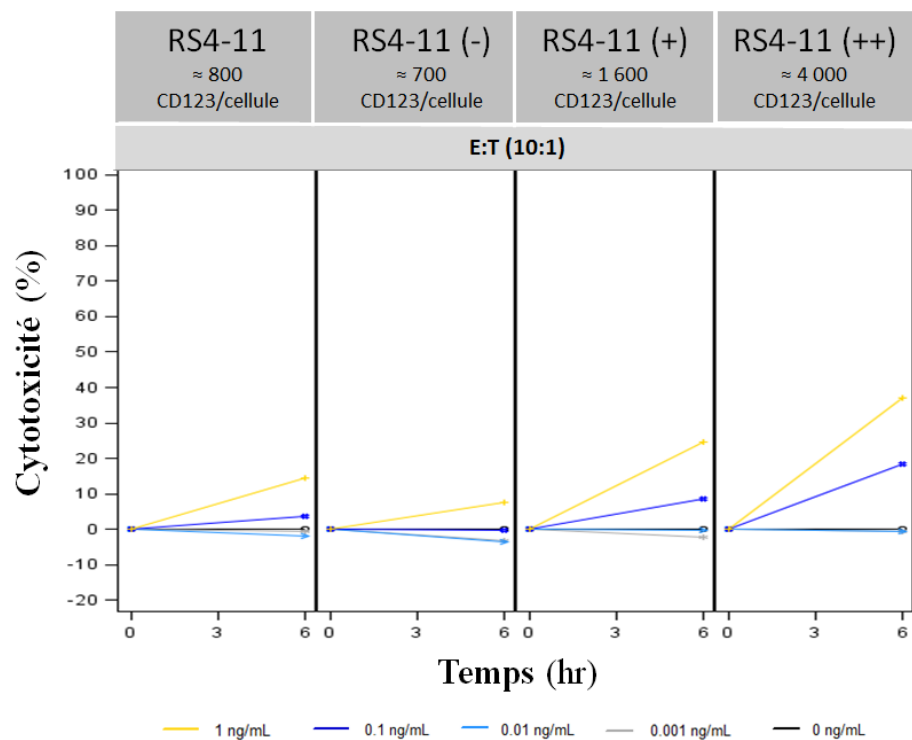
Annexe 4. Etude 2 : Cytotoxicité au cours du temps pour le ratio Effecteur-Target (10:1).



Annexe 5. Etude 3 : Cytotoxicité au cours du temps pour le ratio Effecteur-Target (10:1).



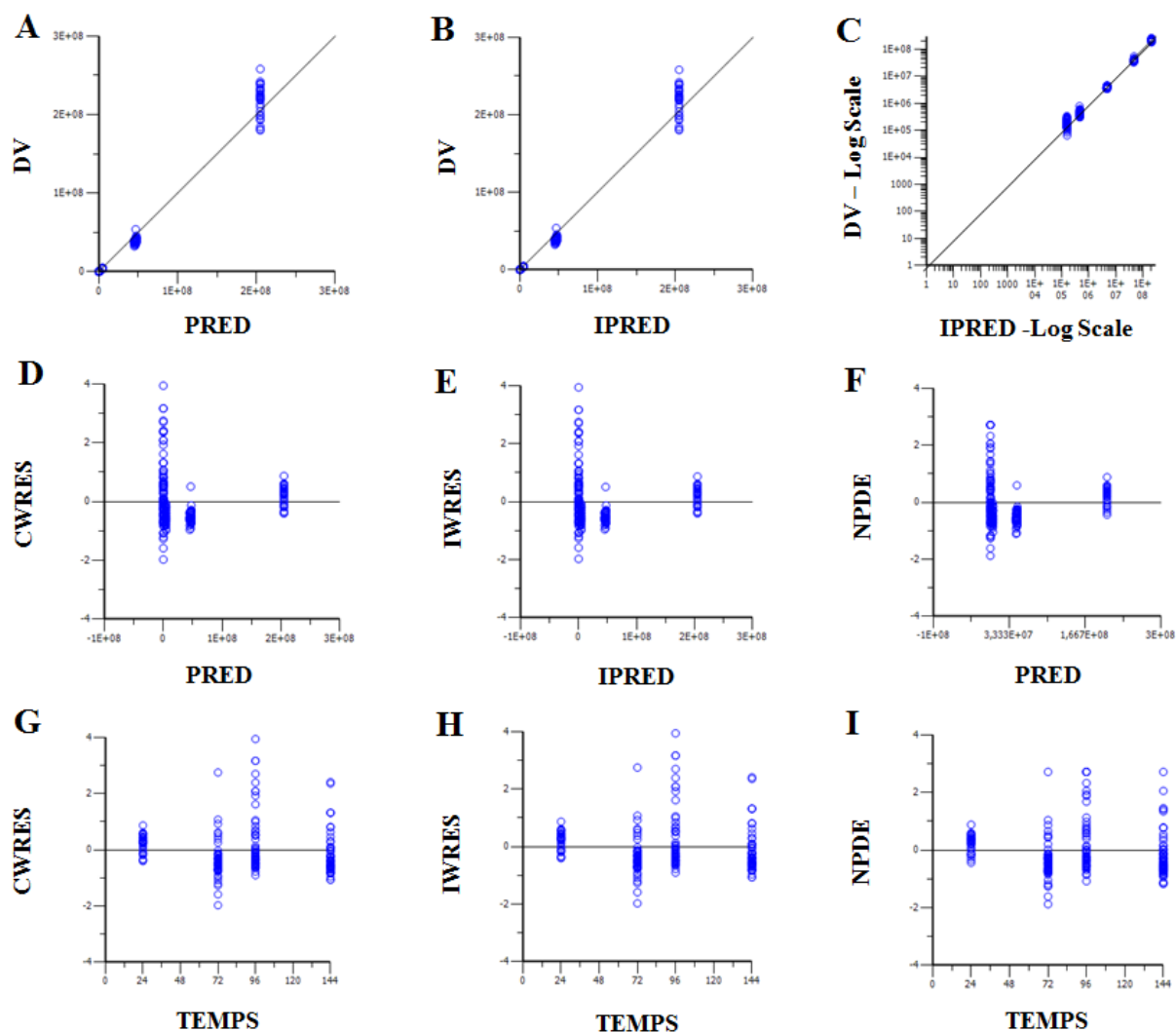
Annexe 6. Etude 4 : Cytotoxicité au cours du temps pour le ratio Effecteur-Target (10:1).



Annexe 7. Tableau récapitulatif des modèles développés.

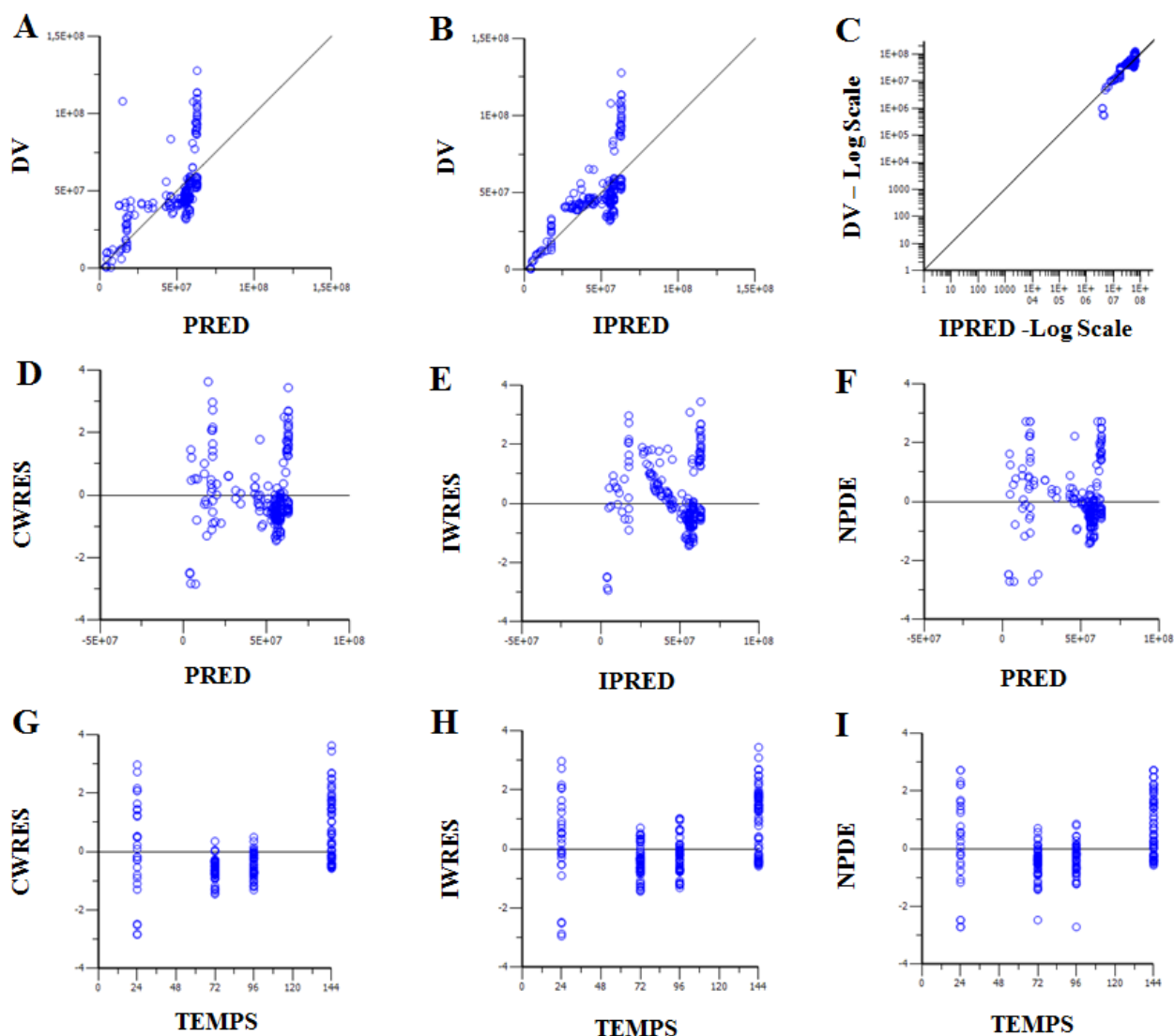
<i>Nom du modèle</i>	<i>FO</i>	<i>BIC</i>	<i>Δ</i>
<i>Effet Emax – Modèle de base</i>	15 420.11	15 480.06	
<i>Effet Linéaire</i>	-	15 834.54	+ 354.48
<i>Covariable Etude – Modèle COV-E</i>	15 275.52	-	- 144.59

Annexe 8. Modèle de base - lymphocytes T-CD3 : Graphiques Diagnostiques représentant les prédictions de population (A) ou individuelles (B, C) en fonction des observations, sur une échelle cartésienne (A, B) ou semi-logarithmique (C), les résidus pondérés conditionnels en fonction des prédictions de population (D) et en fonction du temps (G), les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population (E) et en fonction du temps (H), et NPDE en fonction des prédictions de population (F) et en fonction du temps (I).



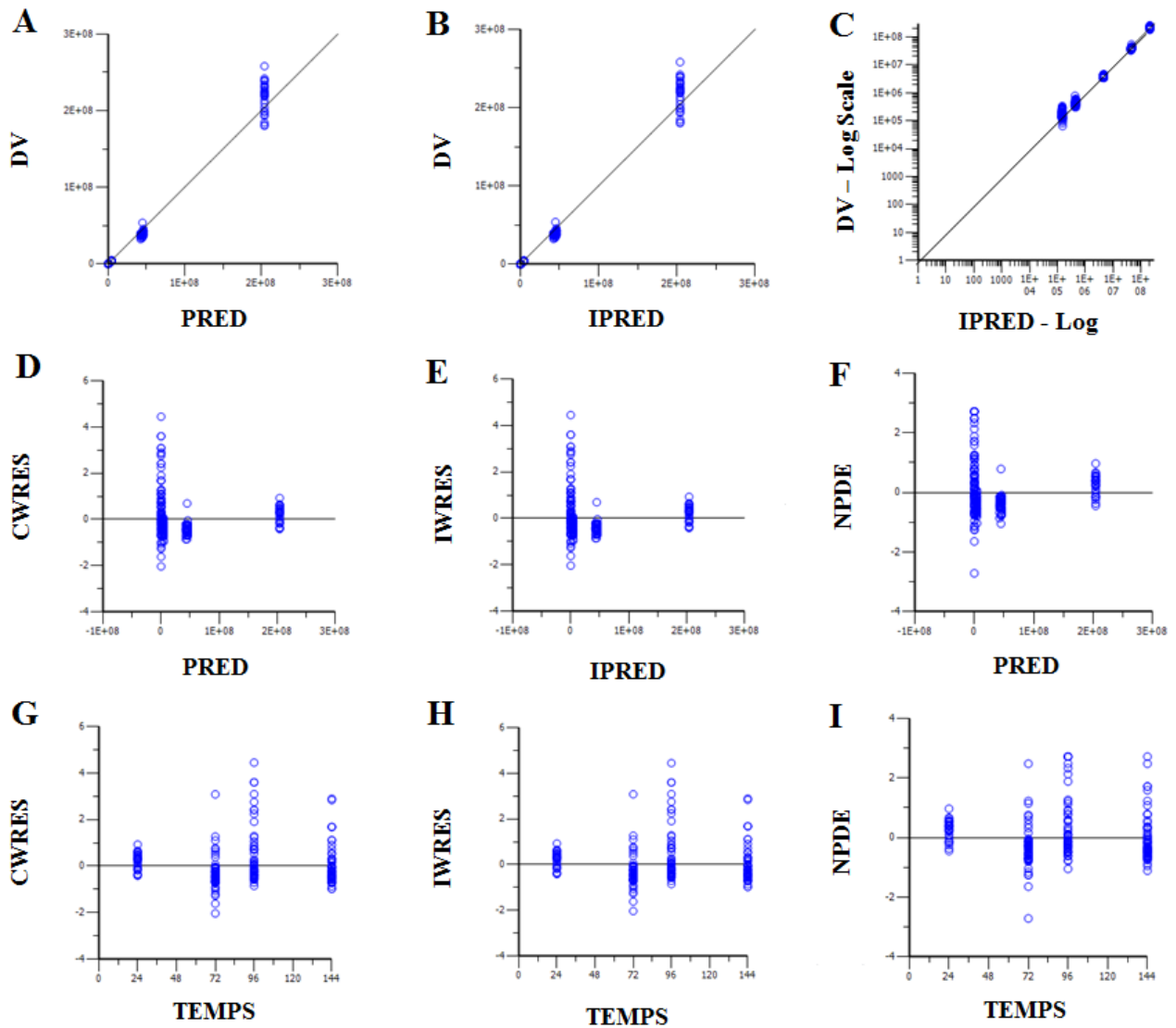
La ligne noire représente la droite identité. Les cercles bleus représentent les observations (A, B, C) et les résidus (D-I).

Annexe 9. Modèle de base – cellules CD123 : Graphiques Diagnostiques représentant les prédictions de population (A) ou individuelles (B, C) en fonction des observations, sur une échelle cartésienne (A, B) ou semi-logarithmique (C), les résidus pondérés conditionnels en fonction des prédictions de population (D) et en fonction du temps (G), les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population (E) et en fonction du temps (H), et NPDE en fonction des prédictions de population (F) et en fonction du temps (I).



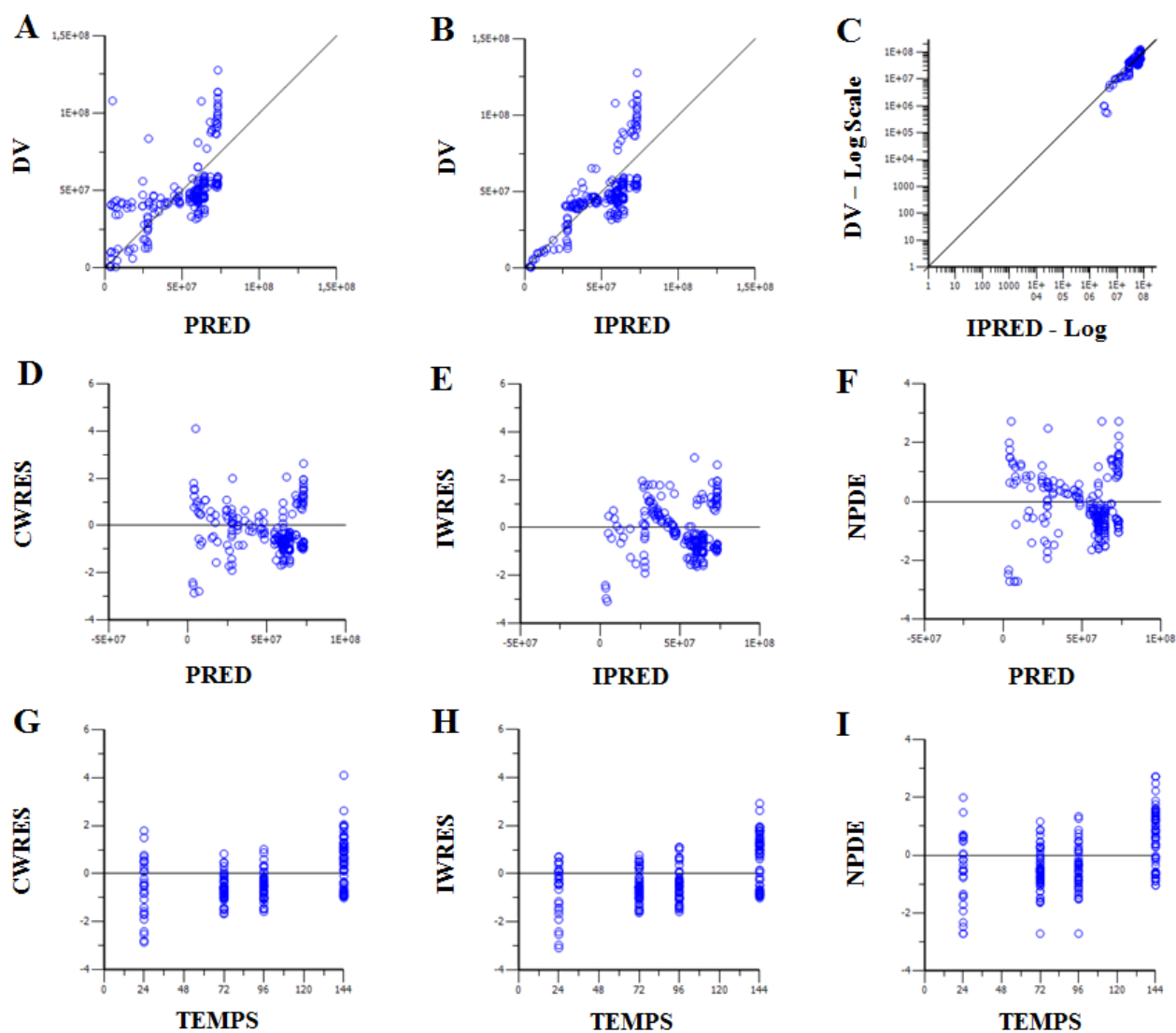
La ligne noire représente la droite identité. Les cercles bleus représentent les observations (A, B, C) et les résidus (D-I).

Annexe 10. Modèle COV-E – lymphocytes T-CD3 : Graphiques Diagnostiques représentant les prédictions de population (A) ou individuelles (B, C) en fonction des observations, sur une échelle cartésienne (A, B) ou semi-logarithmique (C), les résidus pondérés conditionnels en fonction des prédictions de population (D) et en fonction du temps (G), les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population (E) et en fonction du temps (H), et NPDE en fonction des prédictions de population (F) et en fonction du temps (I).



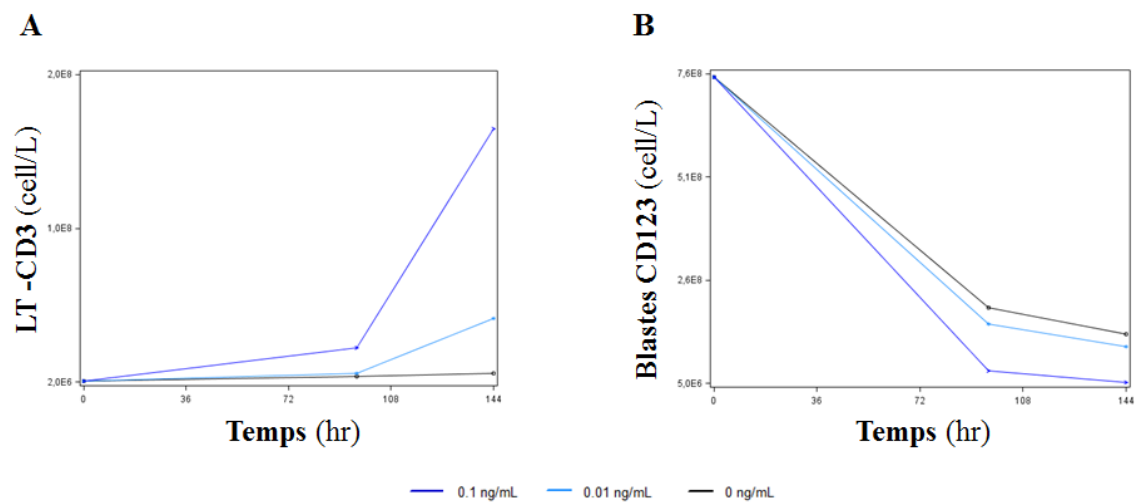
La ligne noire représente la droite identité. Les cercles bleus représentent les observations (A, B, C) et les résidus (D-I).

Annexe 11. Modèle COV-E – cellules CD123 : Graphiques Diagnostiques représentant les prédictions de population (A) ou individuelles (B, C) en fonction des observations, sur une échelle cartésienne (A, B) ou semi-logarithmique (C), les résidus pondérés conditionnels en fonction des prédictions de population (D) et en fonction du temps (G), les résidus pondérés individuels en fonction des prédictions de population (E) et en fonction du temps (H), et NPDE en fonction des prédictions de population (F) et en fonction du temps (I).



La ligne noire représente la droite identité. Les cercles bleus représentent les observations (A, B, C) et les résidus (D-I).

Annexe 12. Nouvelle étude ex vivo : Représentation des lymphocytes T-CD3 (A) et des blastes-CD123 (B) au cours du temps.



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.