



Progrès dans le traitement du cancer par immunothérapie

Pauline Petel

► To cite this version:

Pauline Petel. Progrès dans le traitement du cancer par immunothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02445907

HAL Id: dumas-02445907

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445907>

Submitted on 20 Jan 2020

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018- 2019

N°

THESE
pour le DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2019

Par PETEL Pauline

Née le 02 Août 1994 à Rouen

Progrès dans le traitement du cancer par Immunothérapie

Président du jury : Mr VERITE Philippe, Professeur des Universités

Membres du jury : Mr GUERBET Michel, Professeur des Universités
Mme ESTRABAUT Myriam, Chef de Projet

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018- 2019

N°

THESE
pour le DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2019

Par PETEL Pauline

Née le 02 Août 1994 à Rouen

Progrès dans le traitement du cancer par Immunothérapie

Président du jury : Mr VERITE Philippe, Professeur des Universités

Membres du jury : Mr GUERBET Michel, Professeur des Universités
Mme ESTRABAUT Myriam, Chef de Projet

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leur auteur.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnom</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique

Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIÉS UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale
-------------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne LAINE	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre

Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

INTRODUCTION	20
PARTIE 1 : Physiopathologie du cancer et traitements conventionnels.....	21
1. Généralités sur les cancers	21
1.1 Définition du cancer	21
1.2 Caractéristiques d'une tumeur.....	21
1.2.1 Prolifération cellulaire excessive.....	21
1.2.2 Néof ormation tissulaire	22
1.2.3 Différentiation	22
1.2.4 Echappement aux mécanismes de régulation	22
1.2.5 Tendance à persister et à croître	22
1.3 Catégories de tumeurs	22
1.3.1 Tumeur bénigne	22
1.3.2 Tumeur maligne	23
1.4 Les pseudotumeurs	23
1.4.1 Pseudotumeur inflammatoire.....	23
1.4.2 Pseudotumeur dystrophique	24
1.4.3 Pseudotumeur malformative	24
2. Classification des cancers	24
2.1 Les tumeurs "liquides" ou hématologiques	24
2.1.1 Les leucémies	24
2.1.1.1 Les leucémies lymphoïdes.....	25
2.1.1.2 Les leucémies myéloïdes.....	25
2.1.2 Le myélome	25
2.1.3 Les lymphomes.....	26
2.1.3.1 Lymphome hodgkinien.....	26
2.1.3.2 Lymphome non hodgkinien.....	26
2.2 Les tumeurs "solides"	26
2.2.1 Les carcinomes	27
2.2.2 Les sarcomes	27
2.2.3 Les gliomes	27
3. Les facteurs de risque	27
3.1 Les facteurs évitables	27

3.1.1 Le tabagisme	27
3.1.2 L'alcool.....	28
3.1.3 Les facteurs nutritionnels et l'exercice physique	28
3.1.4 L'environnement	28
3.1.5 Les expositions professionnelles	29
3.1.6 Les agents infectieux	29
3.2 Les facteurs non évitables	29
3.2.1 L'âge	29
3.2.2 Le sexe	29
3.2.3 La prédisposition génétique	29
4. Mécanisme de l'oncogenèse	30
4.1 Initiation	30
4.2 Promotion.....	30
4.3 Progression.....	30
4.4 Dissémination.....	31
5. Les métastases	31
5.1 Définition d'une métastase	31
5.2 Les voies de dissémination métastatique	31
5.2.1 La voie lymphatique	31
5.2.2 La voie sanguine	32
5.2.3 Les cavités naturelles	32
5.3 Le mécanisme du processus métastatique	32
6. Les gènes impliqués.....	34
6.1 Les oncogènes	35
6.2 Les anti-oncogènes.....	36
7. Les traitements des cancers	36
7.1 La chirurgie	36
7.2 La radiothérapie	36
7.2.1 La radiothérapie externe.....	37
7.2.2 La curiethérapie.....	38
7.2.3 La radiothérapie métabolique.....	38
7.3 La chimiothérapie anticancéreuse	38
7.4 L'hormonothérapie	41
7.5 Les thérapies ciblées	41

PARTIE 2 : L'immunothérapie anticancéreuse : une innovation thérapeutique	43
1. Définition de l'immunothérapie anticancéreuse	43
2. Naissance de l'immunothérapie anticancéreuse	43
3. Système immunitaire et cancer	44
3.1 Fonctionnement du système immunitaire	44
3.1.1 Immunité innée	44
3.1.2 Immunité adaptative	45
3.2 Rôle du système immunitaire face au cancer	45
3.2.1 Le cycle immunitaire anti-tumoral	45
3.2.2 Les mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire	47
4. Les différents mécanismes d'action de l'immunothérapie anticancéreuse	48
4.1 L'immunothérapie non spécifique	48
4.1.1 L'immunothérapie non spécifique locale	48
4.1.2 L'immunothérapie non spécifique générale	49
4.2 L'immunothérapie spécifique	49
4.2.1 L'immunothérapie passive	49
4.2.1.1 Les anticorps monoclonaux	49
4.2.1.2 L'immunothérapie cellulaire	50
4.2.1.3 La virothérapie anticancéreuse	50
4.2.2 L'immunothérapie active ou vaccinale	51
5. Les traitements actuels d'immunothérapie spécifique	51
5.1 L'ipilimumab ciblant la voie CTLA-4	51
5.2 Les traitements ciblant la voie PD-1/PD-L1	51
5.2.1 Anti-PD-1	52
5.2.1.1 Nivolumab	52
5.2.1.2 Pembrolizumab	53
5.2.2 Anti-PD-L1	53
5.2.2.1 Avelumab	53
5.2.2.2 Atezolizumab	53
6. Les modalités de prescription et d'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en France	54
6.1 Les conditions de prescription et de délivrance	54
6.2 Les modalités d'administration	54
7. Les effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	55

8. L'impact de l'immunothérapie sur la qualité de vie des patients	57
Partie 3 : Développement clinique des immunothérapies anticancéreuses	58
1. Evolution de l'immunothérapie selon les lignes de traitement du cancer	58
2. Essais cliniques en cours avec les inhibiteurs de points de contrôle.....	58
2.1 Anti-PD-1	58
2.2 Anti-PD-L1	63
2.3 Anti-CTLA-4.....	63
2.4 Association immunothérapie-chimiothérapie	64
2.5 Association immunothérapie-radiothérapie	65
2.6 Association immunothérapie-chimioradiothérapie	67
3. Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)	67
3.1 Structure d'un récepteur chimérique antigénique (CAR)	68
3.2 Evolution des récepteurs chimériques antigéniques	68
3.3 Processus de fabrication des CAR-T	70
3.4 Les thérapies CAR-T autorisées aux Etats-Unis et en Europe	71
3.5 Efficacité clinique des thérapies CAR-T	72
3.6 Effets secondaires des thérapies CAR-T	72
3.6.1 Syndrome de relargage de cytokines	72
3.6.2 Toxicités neurologiques.....	73
3.6.3 Syndrome de lyse tumorale	73
3.6.4 Anaphylaxie	73
3.6.5 Déficit en lymphocytes B.....	73
CONCLUSION.....	75
ANNEXES.....	76
BIBLIOGRAPHIE	79

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 2: Présentation des types de cancers dans lesquels les inhibiteurs de points de contrôle ont (au moins) une indication thérapeutique approuvée dans l'Union européenne, d'après l'Institut National du Cancer</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 3 : Principaux effets secondaires observés avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 4 : Réponse au traitement selon le bras de traitement, d'après N Engl J Med 2017</i>	<i>61</i>

Liste des figures

<i>Figure 1 : Les étapes de la dissémination métastatique par voie hématogène, d'après l'Université Médicale Virtuelle Francophone</i>	<i>33</i>
<i>Figure 2 : Déséquilibre entre les gènes oncogènes et les anti-oncogènes</i>	<i>35</i>
<i>Figure 3 : Photo illustrant une séance de radiothérapie, d'après l'Institut National du Cancer</i>	<i>37</i>
<i>Figure 4 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées, d'après l'Institut National du Cancer</i>	<i>42</i>
<i>Figure 5 : Le cycle immunitaire anti-tumoral, d'après Roche</i>	<i>46</i>
<i>Figure 6 : Le phénomène d'immunosurveillance adapté, d'après Dunn et al., Annual Review of Immunology, 2004</i>	<i>47</i>
<i>Figure 7 : Anti-PD-1 et anti-PD-L1, d'après l'Institut National du Cancer</i>	<i>52</i>
<i>Figure 8 : Répartition des localisations tumorales ciblées par les anti-PD-1 dans les essais cliniques de phase III, d'après l'Institut National du Cancer</i>	<i>59</i>
<i>Figure 9 : Estimation Kaplan Meyer de la survie, d'après N Engl J Med 2017</i>	<i>62</i>
<i>Figure 10 : Nombre d'essais cliniques de phase III selon l'anti-PD-L1</i>	<i>63</i>
<i>Figure 11 : Estimation Kaplan Meyer de la survie globale, d'après N Engl J Med 2018</i>	<i>65</i>
<i>Figure 12 : Structure d'un récepteur chimérique antigénique, d'après Biomarker Research...</i>	<i>68</i>
<i>Figure 13 : Les trois générations de récepteur antigénique chimérique, d'après Innovations & Thérapeutiques en Oncologie</i>	<i>69</i>
<i>Figure 14 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T, d'après l'Institut National du Cancer</i>	<i>70</i>

INTRODUCTION

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine était estimé à 382 000 : 204 600 chez les hommes et 177 400 chez les femmes. Les cancers de la prostate, du sein, du poumon, et du côlon-rectum sont les cancers les plus fréquents.

Le nombre de décès par cancer était estimé à 157 400 en 2018 : 89 600 chez les hommes et 67 800 chez les femmes. Chez les hommes, le cancer du poumon est au premier rang des décès, devant le cancer colorectal et celui de la prostate. Chez les femmes, le cancer du sein est le plus fréquent en nombre de cas incidents devant les cancers du côlon-rectum et du poumon. Le cancer le plus meurtrier chez les femmes est le cancer du sein devant le cancer du poumon qui augmente considérablement (9) (49).

Les grands types de traitements contre le cancer sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Malheureusement, de nombreux cancers ne répondent pas ou mal à ces traitements et ces derniers entraînent de nombreux effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie des patients.

En quelques années, l'immunothérapie est devenue une des voies les plus prometteuses de traitement des cancers. De nombreux essais cliniques montrent des améliorations significatives des durées de vie et constituent un formidable espoir pour les patients, notamment sur des indications ayant jusque-là peu bénéficié d'innovations thérapeutiques.

Dans une première partie, nous verrons les mécanismes généraux de développement d'un cancer, ainsi que les traitements conventionnels. Nous aborderons ensuite le mécanisme d'action de l'immunothérapie et son impact sur la prise en charge du patient ainsi que les traitements immunothérapiques existants à l'heure actuelle. Nous discuterons enfin des perspectives futures avec des exemples de molécules en essai clinique.

PARTIE 1 : Physiopathologie du cancer et traitements conventionnels

1. Généralités sur les cancers

1.1 Définition du cancer

Dérivé du grec karkinos, le mot latin cancer désigne le crabe. C'est Hippocrate de Cos (460-377 avant J-C), médecin et philosophe grec qui, le premier, compare le cancer à un crabe par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal. Galien (131-201 après J-C) reprend cette comparaison en décrivant la tumeur lorsqu'elle s'étend sur la peau telle une masse centrale d'où rayonnent des veines gonflées ou des ramifications, imitant les pattes d'un crabe, la tumeur s'accrochant aux tissus voisins comme avec des pinces.

Le terme général de «cancer» désigne un groupe de maladies pouvant toucher plusieurs parties de l'organisme. Le cancer est la prolifération rapide de cellules anormales, dérivant d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui se divise de façon infinie. Ces cellules deviennent éternelles et peuvent envahir des parties adjacentes de l'organisme, puis migrer vers d'autres parties du corps en utilisant le système sanguin ou lymphatique. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer (52) (66) (71).

1.2 Caractéristiques d'une tumeur

Une tumeur (appelée aussi néoplasme ou néoplasie) désigne une prolifération cellulaire excédentaire, entraînant une néoformation tissulaire, ressemblant plus ou moins à un tissu normal, échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme, ayant tendance à persister et à s'accroître (11).

1.2.1 Prolifération cellulaire excessive

La prolifération cellulaire est liée à la multiplication des descendants d'une ou plusieurs cellule(s) initiale(s), on parle de clone. On définit les tumeurs poly- oligo- ou monoclonale, selon qu'elles se développent à partir de plusieurs, quelques ou une seule cellule. La prolifération cellulaire excessive aboutit à une néoformation tissulaire.

1.2.2 Néof ormation tissulaire

La néof ormation tissulaire correspond à la formation d'un nouveau tissu, celui-ci se forme à côté du tissu normal adjacent et constitue la tumeur.

1.2.3 Différentiation

La tumeur ressemble plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire) par l'aspect des cellules tumorales et leur regroupement. C'est ce qu'on appelle la différenciation tumorale, la tumeur est dite différenciée lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal, peu différenciée lorsque la ressemblance est lointaine et indifférenciée (ou anaplasique) lorsque la tumeur est totalement différente du tissu d'origine. Ce degré de différenciation a une valeur pronostique importante : en général, plus le cancer est indifférencié, plus sa prolifération est grande et plus son pronostic est mauvais (10) (15).

1.2.4 Echappement aux mécanismes de régulation

Une tumeur échappe aux mécanismes normaux de régulation car il s'agit d'un tissu dont la croissance est autonome et indéfinie.

1.2.5 Tendance à persister et à croître

La prolifération tumorale se poursuit de façon illimitée après la disparition du stimulus qui lui a donné naissance, celle-ci est biologiquement autonome.

1.3 Catégories de tumeurs

Deux grandes catégories de tumeurs sont connues : les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Le caractère de bénignité ou de malignité est affirmé par la conjonction de critères cliniques et anatomopathologiques (41). Les tumeurs se développent et se comportent différemment selon qu'elles soient cancéreuses ou non.

1.3.1 Tumeur bénigne

Une tumeur bénigne, non cancéreuse est généralement d'évolution spontanée locale, a une croissance lente, comprime les tissus alentours et ne récidive pas après exérèse totale. Elle a également tendance à avoir une forme régulière, lisse et est recouverte d'une capsule

(coque faite de tissu conjonctif). Dans certains cas, une ablation chirurgicale peut être nécessaire et suffisante. Dans d'autres cas, un simple suivi médical est effectué afin de surveiller l'évolution de la tumeur. On peut citer à titre d'exemple les nævi, appelés aussi "grains de beauté" qui sont formés par la prolifération de mélanocytes qui se rassemblent en amas, ceux-ci peuvent subir des mutations et devenir malins (63).

1.3.2 Tumeur maligne

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes sont cancéreuses, elles ont une croissance anarchique rapide, sont mal limitées et non encapsulées, envahissent et détruisent les tissus avoisinants. Lorsqu'elles sont superficielles, elles ont tendance à saigner et à se nécroser. Elles ont la capacité de former des métastases et peuvent récidiver (21). Il s'agit de tumeurs plus ou moins différenciées par rapport au tissu normal. Toutes les cellules cancéreuses ne donnent pas forcément des cancers menaçant l'organisme. En effet, notre système immunitaire dispose de moyens de défense capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. C'est seulement si ces défenses immunitaires sont débordées que le cancer se développe (63).

1.4 Les pseudotumeurs

A côté des tumeurs, il existe des pseudotumeurs, qui sont des masses ou grosseurs, visibles à l'œil nu, palpables ou repérées à partir d'un examen radiologique. Elles ne sont pas dues à des tumeurs mais à un amas de cellules réunies au même endroit ou à une malformation d'un organe. Une biopsie de l'organe concerné permet de réaliser un examen microscopique du tissu prélevé, d'éliminer l'hypothèse d'un cancer et de déterminer l'origine et la nature de la pseudotumeur. Il existe des pseudotumeurs inflammatoires, dystrophiques et malformatives (17).

1.4.1 Pseudotumeur inflammatoire

On parle de pseudotumeur inflammatoire lorsque celle-ci est formée de tissu fibreux et inflammatoire, cela peut être, par exemple, une cicatrice au développement excessif, une boursouffure fibreuse sur la peau ou encore une lésion autour d'un corps étranger tel qu'un fil de suture.

1.4.2 Pseudotumeur dystrophique

Une pseudotumeur dystrophique résulte d'un désordre endocrinien ou nutritionnel. On peut citer dans cette catégorie un goitre thyroïdien, dû à une carence en iode, une dystrophie mammaire ou une gynécomastie provoqués par un déséquilibre hormonal.

1.4.3 Pseudotumeur malformative

Une pseudotumeur est malformative si elle est liée à un trouble du développement embryonnaire d'un organe. Les kystes du cou, la maladie polykystique des reins en sont des exemples.

2. Classification des cancers

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont classés en fonction des tissus atteints, on distingue deux grandes catégories, les tumeurs "liquides" et les tumeurs "solides".

2.1 Les tumeurs "liquides" ou hématologiques

Les cellules du sang naissent dans la moelle osseuse puis circulent dans le sang et la lymphe. Les cancers hématologiques sont donc diffus et qualifiés de tumeurs liquides. On distingue les leucémies, dans la moelle osseuse et le sang, le myélome dans la moelle osseuse et les lymphomes touchant les ganglions lymphatiques. Ces tumeurs représentent 7% de l'ensemble des cancers, ils sont plus rares que les tumeurs solides chez l'adulte mais sont en revanche assez fréquents chez l'enfant.

2.1.1 Les leucémies

Les leucémies résultent d'une prolifération maligne de globules blancs, ou leucocytes, dans le sang. Les cellules anormales (ou cellules leucémiques) se multiplient et deviennent plus nombreuses que les cellules normales, empêchant leur fonctionnement adéquat.

On peut les classer en fonction du type de globule blanc atteint et du caractère évolutif de la maladie. Ainsi, les leucémies aiguës sont caractérisées par des cellules sanguines anormales immatures qui prolifèrent rapidement de sorte que la maladie évolue rapidement. Les formes chroniques impliquent des cellules matures qui se multiplient plus lentement. On différencie les leucémies lymphoïdes, impliquant des cellules souches à

l'origine des lymphocytes, des leucémies myéloïdes qui touchent des cellules à l'origine des granulocytes (47).

2.1.1.1 Les leucémies lymphoïdes

Les leucémies lymphoïdes sont formées à partir de cellules souches lymphoïdes, il en existe deux types :

- La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) : elle touche surtout le jeune enfant entre 2 et 10 ans et l'adulte âgé, représente 30% des cancers de l'enfant
- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) : elle se manifeste par un taux anormalement élevé de lymphocytes dans le sang, cette forme est peu évolutive et comme elle atteint exclusivement l'adulte, surtout entre 60 et 70 ans, le pronostic est assez favorable dans la majorité des cas

2.1.1.2 Les leucémies myéloïdes

Les leucémies myéloïdes affectent les cellules souches myéloïdes, il en existe deux types :

- La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) : elle s'observe plus volontiers chez l'adulte de plus de 40 ans, elle est caractérisée par la prolifération de cellules jeunes normalement destinées à devenir des polynucléaires, des monocytes, des plaquettes ou des globules rouges
- La leucémie myéloïde chronique (LMC) : elle est due à une prolifération de globules blancs de la série des granulocytes associée à la présence d'une anomalie chromosomique chez les patients – le chromosome Philadelphie – qui résulte de la fusion entre les chromosomes 9 et 22 entraînant des perturbations génétiques, elle touche l'adulte jeune

2.1.2 Le myélome

Le myélome, encore appelé myélome multiple ou maladie de Kahler résulte d'une prolifération monoclonale maligne d'un plasmocyte de la moelle osseuse pouvant sécréter une immunoglobuline monoclonale anormale. Cela se manifeste par le pic d'un seul type d'anticorps sur l'électrophorèse des protéines sériques. Il représente 1% des cancers et 12%

des maladies hématologiques malignes. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans. Cette affection se caractérise par des douleurs osseuses résultant de la destruction de l'os par les plasmocytes tumoraux, une anémie, une insuffisance rénale liée à la précipitation de l'immunoglobuline en quantité anormale dans le rein ainsi qu'une hypercalcémie. Le myélome est asymptomatique dans 20% des cas, évoluant lentement et n'induisant aucun symptôme, il est symptomatique si des symptômes sont associés.

2.1.3 Les lymphomes

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique se caractérisant par une prolifération excessive de lymphocytes (B le plus souvent ou T) au niveau des ganglions, du foie, de la rate, plus rarement d'autres organes. Il existe deux grands types de lymphome, hodgkinien et non hodgkinien, dont les traitements et pronostics sont différents.

2.1.3.1 Lymphome hodgkinien

Le lymphome hodgkinien, encore appelé maladie de Hodgkin, se développe chez l'adulte jeune ou après 70 ans. Cette affection se caractérise par la présence de cellules de Reed-Sternberg et une destruction de l'architecture ganglionnaire. Les symptômes sont une altération de l'état général avec un amaigrissement, une fièvre irrégulière, des sueurs nocturnes ainsi que des adénopathies asymétriques non compressives, fermes et indolores. Il existe différents stades selon le nombre de territoires ganglionnaires atteints.

2.1.3.2 Lymphome non hodgkinien

Le lymphome non hodgkinien (LNH) regroupe plusieurs cancers étroitement liés affectant le système lymphatique. Les différentes formes de cancers diffèrent par leur apparence microscopique, leurs caractéristiques moléculaires, leur mode de croissance et leur impact sur le corps. Les LNH sont divisés en deux sous-types principaux : les lymphomes à cellules B (se développant à partir de lymphocytes B anormaux) et les lymphomes à cellules T (se développant à partir de lymphocytes T anormaux). L'âge médian au diagnostic se situe entre 55 et 60 ans.

2.2 Les tumeurs "solides"

Les tumeurs "solides" sont les plus courantes, elles sont repérées grâce au développement d'une masse.

2.2.1 Les carcinomes

Les carcinomes ou épithéliomas représentent 90% des tumeurs solides, ils se développent à partir des tissus épithéliaux ou glandulaires (appareil digestif, respiratoire, le sein, la peau etc.) qui sont des tissus à multiplication rapide. On peut citer à titre d'exemple de carcinome les cancers du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin, etc.

2.2.2 Les sarcomes

Les sarcomes sont un groupe hétérogène de tumeurs cancéreuses se développant à partir des tissus conjonctifs (muscle, os, cartilage, nerf, graisse) et représentant 2% des cancers. On parle d'ostéosarcome pour un sarcome des os, caractérisé par la production anormale de tissu osseux, cette tumeur rare survient principalement à l'adolescence ou chez l'adulte âgé. Le liposarcome, quant à lui, est une tumeur maligne du tissu gras ou adipeux. On peut également citer à titre d'exemple le rhabdomyosarcome, étant une tumeur des tissus mous, ou encore le fibrosarcome qui est une tumeur développée à partir des fibres du tissu conjonctif.

2.2.3 Les gliomes

Les gliomes ou tumeurs gliales sont des tumeurs cérébrales issues du tissu nerveux et plus spécifiquement de la substance servant de soutien aux neurones, ils sont rares mais représente le 2^{ème} cancer chez l'enfant après la leucémie. On peut citer par exemple l'oligodendrocytome, l'épendymome, le glioblastome, le rétinoblastome.

3. Les facteurs de risque

L'origine d'un cancer n'est pas univoque, de multiples causes peuvent favoriser son apparition. Parmi ces causes, on trouve des facteurs de risque évitables et d'autres non évitables (19).

3.1 Les facteurs évitables

3.1.1 Le tabagisme

Le tabagisme est la principale cause de cancer dans le monde. Il est responsable de 73 000 décès dont 45 000 par cancer, chaque année en France. Il multiplie par au moins 10 à 15 le

risque de cancer du poumon par rapport à un non-fumeur et est le premier facteur de risque du cancer de la vessie. Le tabagisme est aussi responsable de nombreux autres cancers tels que les cancers ORL, de l'œsophage, de l'estomac, etc. L'exposition à la fumée de tabac dans l'environnement (tabagisme passif) est également un cancérigène avéré.

3.1.2 L'alcool

Selon l'OMS, en France, l'alcool est la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac. L'augmentation du risque de cancer est proportionnelle à la quantité d'alcool consommée et ce quel que soit le type d'alcool ingéré. Les cancers de la bouche, du larynx, du pharynx, de l'œsophage, le cancer colorectal, du sein et du foie sont les cancers susceptibles de se développer plus facilement chez des personnes consommant des boissons alcoolisées. Les effets de l'alcool sont majorés quand ils sont associés à ceux du tabac, leurs actions entraînant une augmentation considérable des risques de cancers des voies aérodigestives supérieures.

3.1.3 Les facteurs nutritionnels et l'exercice physique

Des récentes recherches ont permis de mettre en évidence des facteurs alimentaires susceptibles d'intervenir dans le développement de certains cancers. Les principaux facteurs nutritionnels pouvant augmenter le risque de cancer sont la consommation excessive de viandes rouges et de charcuteries, de sels et d'aliments salés ainsi que le surpoids et l'obésité. Certains aliments pourraient, au contraire, diminuer le risque de survenue de la maladie, tels que la consommation de fruits et légumes, de fibres alimentaires, de produits laitiers.

L'exercice physique joue également un rôle positif dans la prévention des cancers en permettant de prévenir le surpoids et l'obésité, en modulant la production de certaines hormones et facteurs de croissance, en stimulant le système immunitaire et en accélérant le transit intestinal.

3.1.4 L'environnement

En l'état actuel des connaissances, il est difficile d'estimer avec précision l'association entre cancers et expositions environnementales. Un lien est cependant établi pour certains facteurs tels que le radon, deuxième cause de cancer du poumon après le tabac, les rayons UV, facteurs de risque de mélanome cutané, la pollution atmosphérique et la pollution de l'air intérieure, les particules fines, les perturbateurs endocriniens.

3.1.5 Les expositions professionnelles

Les expositions professionnelles ont un rôle essentiel dans le développement des cancers. On peut citer par exemple l'amiante, responsable de mésothéliomes pleuraux, le chlorure de vinyle entraînant des angiosarcomes du foie, les poussières de bois pouvant entraîner des adénocarcinomes des sinus de la face. D'autres substances chimiques telles que l'arsenic, les amines aromatiques, le benzol et ses dérivés, les substances organiques diverses (extraits de goudron, insecticides, agents alcoylants...) sont aussi carcinogènes.

3.1.6 Les agents infectieux

Certains agents infectieux (virus, bactéries, parasites) peuvent entraîner ou favoriser la survenue d'un cancer. Ils seraient responsables de 16% des cancers dans le monde. Les principaux agents en cause sont les papillomavirus humains (HPV), les virus des hépatites B et C (VHB-VHC), la bactérie *Helicobacter pylori*, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus d'Epstein Barr (EBV).

3.2 Les facteurs non évitables

3.2.1 L'âge

Le risque d'apparition d'un cancer augmente avec l'âge, en effet même s'ils peuvent apparaître à tout âge, ils sont plus fréquents à partir de la soixantaine. On peut prendre l'exemple du cancer du sein, peu fréquent chez les jeunes femmes, ce cancer se développe le plus souvent autour de 60 ans. C'est la raison pour laquelle les femmes, à partir de 50 ans, sont invitées à se faire dépister tous les deux ans, en réalisant une mammographie.

3.2.2 Le sexe

Les hommes sont plus à risque de développer un cancer au cours de leur vie par rapport aux femmes. En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancers en France chez les hommes a été estimé à 214 000 contre 186 000 chez les femmes.

3.2.3 La prédisposition génétique

5 à 10% des cancers sont d'origine génétique, ils sont dus à une altération génétique présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme et qui peut se transmettre à la descendance. On parle alors de forme héréditaire ou de prédisposition génétique à un cancer, définie comme l'augmentation du risque de survenue d'un cancer par rapport à la

population générale. Les deux prédispositions génétiques les plus fréquentes sont le syndrome seins-ovaires et le syndrome de Lynch.

4. Mécanisme de l'oncogenèse

L'oncogenèse, encore appelée cancérogenèse, correspond à l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse. C'est un processus lent qui évolue en 4 étapes que sont l'initiation, la promotion, la progression et la dissémination.

4.1 Initiation

L'initiation, première étape de la cancérisation d'une cellule correspond à une lésion irréversible de l'ADN, le plus souvent une mutation, induite suite à l'exposition à un agent génotoxique. Cela entraîne une modification du génome, un déséquilibre entre oncogènes et anti-oncogènes qui perturbe le cycle cellulaire, permettant à la cellule d'échapper aux mécanismes de contrôle et de donner naissance à une cellule initiée.

4.2 Promotion

Cette seconde étape, aussi appelée immortalisation, correspond à la capacité indéfinie qu'a la cellule initiée de proliférer. En effet, la cellule continue d'évoluer de façon à se développer voire se multiplier grâce à un agent promoteur qui favorise et accélère les lésions génétiques préalablement induites par l'agent initiateur. La cellule est plus vulnérable à de nouvelles agressions et aboutit à la fixation progressive des caractères malins.

4.3 Progression

La progression tumorale est un processus dynamique, passant par une reprogrammation du matériel génétique allant dans le sens d'une dédifférenciation cellulaire et d'une augmentation de l'agressivité des cellules cancéreuses. Les cellules échappent à l'apoptose, sont insensibles aux anti-prolifératifs, ont la capacité de proliférer de façon illimitée, induisent l'angiogenèse (production de nouveaux vaisseaux sanguins). Cette phase est une phase d'invasion locale, à l'origine du phénomène de dissémination métastatique.

4.4 Dissémination

Le dernier stade de l'oncogenèse est la dissémination tumorale, les cellules cancéreuses deviennent invasives et se détachent du foyer initial pour infiltrer les tissus avoisinants et former des métastases (12). Cette étape est décrite en détail dans la partie 5 ci-après.

5. Les métastases

5.1 Définition d'une métastase

Le terme métastase vient du grec ancien *metastasis* qui signifie changement de place. La dissémination métastatique est le processus amenant les cellules tumorales présentes dans une tumeur primitive à migrer, à s'implanter et à proliférer dans un organe distant pour former des tumeurs secondaires. Tous les cancers sont susceptibles de donner des métastases avec des fréquences et des délais variables. En effet, les métastases peuvent révéler une tumeur primitive jusque-là asymptomatique et donc méconnue, elles peuvent être contemporaines de la tumeur primitive ou survenir tardivement au cours de l'évolution d'un cancer traité.

5.2 Les voies de dissémination métastatique

Les cellules tumorales utilisent les vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que les cavités naturelles pour proliférer dans l'organisme (3).

5.2.1 La voie lymphatique

C'est la voie de dissémination la plus fréquente, elle concerne notamment les cancers du sein, du testicule, de la thyroïde, du col utérin, de la langue et le mélanome malin. Dans les vaisseaux lymphatiques, la propagation des cellules tumorales se fait de proche en proche. Ces cellules atteignent les ganglions lymphatiques, le premier relais ganglionnaire du drainage lymphatique est appelé ganglion sentinelle, si les cellules cancéreuses le pénètrent, on aura recours au curage ganglionnaire. Les ganglions envahis sont augmentés de volume, durs et indolores, ils peuvent être mobiles ou fixés aux tissus voisins. La métastase ganglionnaire est de même type histopathologique que celui de la tumeur primitive. La palpation de l'aisselle, à la recherche d'un ganglion axillaire est indispensable en cas de cancer du sein par exemple. Certaines aires ganglionnaires étant cependant inaccessibles à la palpation, on aura alors recours à la lymphographie.

5.2.2 La voie sanguine

C'est la deuxième voie de dissémination des cancers, elle concerne les carcinomes et les sarcomes, elle entraîne la formation de métastases viscérales. La circulation sanguine permet la migration des cellules cancéreuses et leur greffe dans des organes éloignés de la tumeur primitive. Les cellules tumorales circulent isolées ou en amas à travers les artères et les veines de l'organe atteint. Ces cellules sont au contact des plaquettes qui, en les recouvrant, augmentent la résistance aux forces de cisaillement et facilitent leur survie. Les macrophages permettent l'extra- puis l'intravasation des cellules tumorales. La dissémination peut se faire à travers la veine porte, engendrant des métastases hépatiques, à travers la veine cave, entraînant des métastases pulmonaires ou dans la grande circulation provenant des veines pulmonaires et entraînant des métastases systémiques au niveau du cerveau ou des os par exemple (7) (40).

5.2.3 Les cavités naturelles

Une tumeur maligne peut s'étendre jusque dans des cavités naturelles telles que la cavité pleurale ou péritonéale, les espaces méningés, les voies urinaires ou une cavité articulaire. Les cellules tumorales peuvent aussi essaimer grâce à la rupture d'une tumeur dans une cavité.

5.3 Le mécanisme du processus métastatique

La formation d'une métastase implique une longue série d'évènements que seules un petit nombre de cellules cancéreuses réussissent à franchir (26) (59) (62).

Les différentes étapes sont (voir figure 1) :

- le détachement cellulaire et l'invasion de la matrice extra-cellulaire
- l'intravasation
- la survie dans la circulation sanguine
- l'extravasation
- l'implantation des cellules tumorales sur le site métastatique

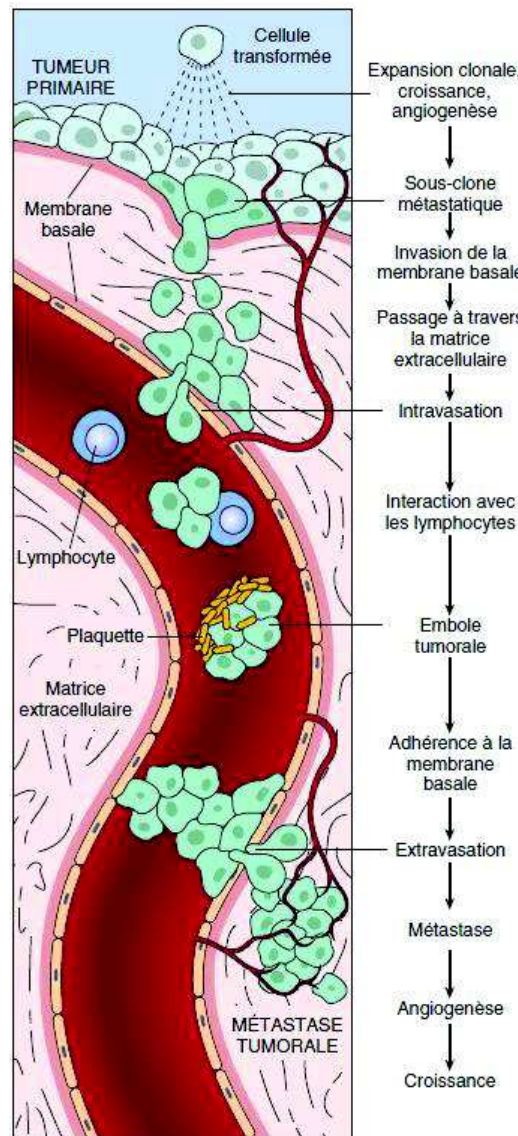


Figure 1 : Les étapes de la dissémination métastatique par voie hématogène, d'après l'Université Médicale Virtuelle Francophone

Lorsque la tumeur primitive est formée, celle-ci se développe et des micro-métastases vont disséminer, pouvant rester quiescentes ou proliférer et constituer des métastases. La tumeur primitive ayant développé un réseau vasculaire conséquent, des cellules

cancéreuses se détachent, envahissent d'abord la membrane basale sous-jacente puis la matrice extracellulaire. Cette étape implique des molécules d'adhésion, des protéases extracellulaires ainsi que des facteurs de mobilité. Les cellules tumorales pénètrent ensuite les vaisseaux sanguins ou lymphatiques irriguant la tumeur primitive, c'est le phénomène d'intravasation. Les cellules ont tendance à former des petits agrégats se liant aux lymphocytes ainsi qu'aux plaquettes pour résister aux agressions mécaniques dans la circulation et sont emportées à distance du site primitif. L'étape suivante est l'obstruction des capillaires des organes distants avant l'extravasation, passage du sang ou de la lymphe vers le milieu interstitiel. Les cellules tumorales adhèrent aux cellules endothéliales grâce à des enzymes puis se fixent à la membrane basale grâce à des récepteurs avant de pénétrer au sein des organes pour former une tumeur secondaire ou métastase. Seule une minorité de cellules parviennent à envahir un nouveau territoire et à donner naissance à des métastases, en effet la plupart meurent par apoptose ou restent quiescentes. Il s'ensuit une phase de prolifération et de néo-angiogenèse, c'est l'installation de la métastase qui se développe à son tour (43) (51).

Toutes ces étapes nécessitent que les cellules puissent dégrader la matrice extracellulaire, puissent être mobiles, résistent aux forces de cisaillement rencontrées dans la circulation, puissent échapper au système immunitaire, aient la capacité de survivre et surtout aient la capacité de proliférer dans un nouvel environnement.

L'emplacement des métastases est variable selon les cancers : les tumeurs du poumon, par exemple, disséminent souvent dans le cerveau, alors que celles du côlon donnent plutôt des métastases au foie.

6. Les gènes impliqués

Deux grandes familles de gènes sont impliqués dans le développement d'un cancer : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs aussi appelés anti-oncogènes. Le cancer résulte d'un déséquilibre entre une stimulation et une inhibition de la prolifération cellulaire (figure 2) (58).

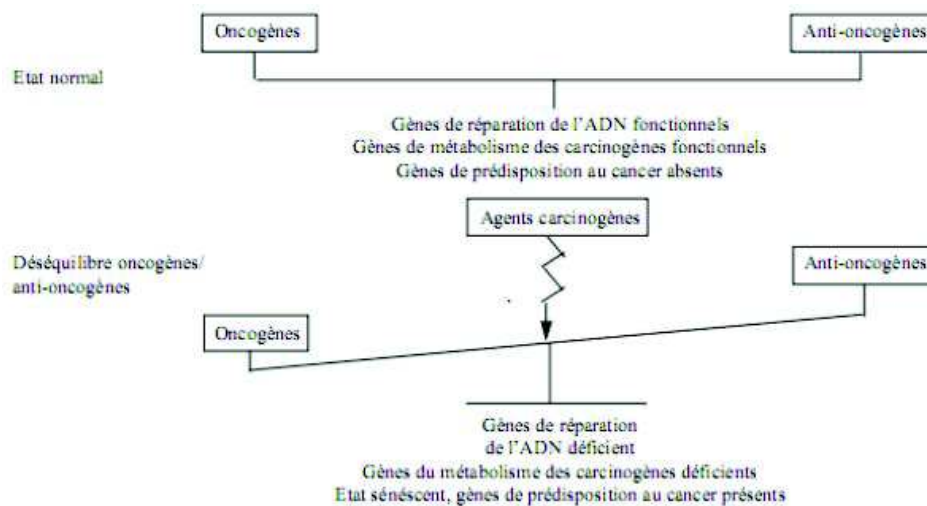


Figure 2 : Déséquilibre entre les gènes oncogènes et les anti-oncogènes

6.1 Les oncogènes

Les oncogènes sont une catégorie de gènes pouvant transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. Le plus souvent ils dérivent de proto-oncogènes cellulaires ("c-onc"), mais ils peuvent également être d'origine viraux ("v-onc"). Les proto-oncogènes sont activés en oncogènes suite à une modification de type mutation ou amplification par exemple, les divisions cellulaires sont alors incontrôlées entraînant la formation de tumeurs (Tableau 1).

Tableau 1 : Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines

Nom	Fonction	Pathologies résultant de leur activation
erbB	Récepteur facteur de croissance épidermique	Cancers du sein, prostate, foie, colon, pancréas, gliomes
ras	Protéine G	Cancers de la vessie, du sein, du foie, du colon, neuroblastomes
myc	Facteur de transcription	Cancers très variés
fos	Facteur de transcription	Carcinomes, sarcomes, leucémies
TSHr	Récepteur à TSH	Hyperthyroïdisme malin
Bcl2	Facteur anti-apoptotique	Résistance aux cytotoxiques

A titre d'exemple, le proto-oncogène c-erbB code pour le récepteur du facteur de croissance épidermique, et lorsqu'il est activé en oncogène, peut favoriser le

développement d'un cancer du sein, de la prostate, du foie, du colon, du pancréas ou encore des gliomes.

6.2 Les anti-oncogènes

Les anti-oncogènes sont des gènes qui, à l'état normal, réduisent la prolifération cellulaire, codent pour des facteurs induisant la mort cellulaire programmée. Ils peuvent être inactivés par mutation ou délétion, par exemple, leur perte de fonction entraînant la transformation tumorale et la prolifération cellulaire.

7. Les traitements des cancers

Comme vu précédemment, il existe de très nombreuses formes de cancer, différents traitements peuvent être instaurés suite au diagnostic de ces pathologies. Ceux-ci sont mis en place après une réunion de concertation pluridisciplinaire entre plusieurs médecins de spécialités différentes afin de définir la prise en charge la plus adaptée à chaque patient. Les principaux traitements existants aujourd'hui sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie, ils sont utilisés seuls ou associés entre eux (72) (73).

7.1 La chirurgie

La chirurgie est un traitement local du cancer, utilisé en première intention, c'est le traitement des cancers le plus ancien. Le but de la chirurgie est d'enlever la tumeur ou l'organe atteint et les cellules cancéreuses qui pourraient être à proximité. On utilise aussi les termes d'ablation ou d'exérèse de la tumeur. Utilisée seule dans des formes localisées de cancers, elle est sinon plutôt couplée soit à de la chimiothérapie, soit à de la radiothérapie ou aux deux.

7.2 La radiothérapie

La radiothérapie anticancéreuse est apparue à la fin du XIX^{ème} siècle avec la découverte des rayons X par le physicien allemand Wilhelm Röntgen en 1895, de la radioactivité par Henri Becquerel en 1896 et du radium 226 par Pierre et Marie Curie en 1898. Il existe trois techniques de radiothérapie : la radiothérapie externe, la curiethérapie ainsi que la radiothérapie métabolique.

7.2.1 La radiothérapie externe

Aussi appelée radiothérapie transcutanée, c'est un traitement locorégional des cancers utilisant des radiations pour détruire les cellules tumorales, en effet, les rayons traversent la peau pour transformer les cellules cancéreuses qui ne peuvent donc plus se multiplier. En pratique, les rayons sont émis par un appareil (Figure 3) sur le patient allongé et immobile sur une table. La zone à exposer aux rayonnements doit être au préalable bien délimitée afin de cibler uniquement la tumeur et d'éviter de toucher les cellules saines.



Figure 3 : Photo illustrant une séance de radiothérapie, d'après l'Institut National du Cancer

La radiothérapie peut être curative ou palliative. Elle est curative lorsque le patient ne présente pas de métastases, que l'on irradie complètement la tumeur, en utilisant éventuellement la chirurgie ou la chimiothérapie en association. On parle de radiothérapie palliative lorsque l'on utilise des doses plus légères dans le cas d'un cancer métastatique dans le but de diminuer les douleurs liées au cancer. La dose prescrite et son fractionnement dépendent de la localisation et de la nature de la maladie.

La radiothérapie peut entraîner des effets secondaires, ceux-ci sont variables selon la partie du corps traitée, la dose de radiation émise ainsi que l'état de santé du patient. On peut notamment citer la fatigue qui est l'effet secondaire le plus fréquent, les problèmes de peau (rougeur, sécheresse, démangeaisons, desquamations) sont également fréquents à cause des radiations traversant la peau. Dans le cas d'une radiothérapie de la tête, des maux de tête, nausées ou vomissements peuvent survenir ainsi qu'une perte de poils et de cheveux. Si les rayons ciblent le cou et le thorax, cela peut favoriser l'apparition d'une gêne pour avaler et manger, une hyposialie, une altération du goût ou une toux. Une radiothérapie du bassin peut générer des hémorroïdes, une cystite, une dysurie, des troubles sexuels et des

problèmes de fertilité, ou encore une rectite qui se manifeste par des selles plus fréquentes (67).

7.2.2 La curiethérapie

Ce traitement est une forme de radiothérapie dite interne qui consiste à implanter, par une intervention chirurgicale, un matériel radioactif dans la tumeur ou à proximité de la zone à traiter. Les deux isotopes principalement utilisés sont l'iode 125 (sous forme de grains enrobés de titane) et l'iridium 192 (sous forme de fils souples et sécables entourés par une gaine de platine). La curiethérapie est utilisée dans le cadre de cancers de petit volume tels que des cancers gynécologiques, de la prostate, de l'anus, certains cancers ORL et du sein (8). L'intérêt est que la dose de rayons est très bien limitée à la tumeur et n'atteint pas les tissus sains.

Ce type de traitement peut entraîner des effets secondaires tels qu'une rougeur et des inflammations au niveau de la peau, un traitement de la zone ORL peut irriter les muqueuses. Au niveau de la vessie, peuvent survenir une inflammation, des spasmes ainsi que des saignements et concernant le rectum on peut constater une rectite, des hémorroïdes ou encore des ulcères.

7.2.3 La radiothérapie métabolique

Il s'agit de médicaments radio-pharmaceutiques, administrés par voie orale ou par injection intraveineuse, qui vont se fixer spécifiquement sur les cellules cancéreuses. L'isotope phare est l'iode 131, utilisé pour traiter le cancer de la thyroïde, celui-ci est administré après thyroïdectomie, se concentre dans les résidus de tissu thyroïdien et les détruit, ce qui permet l'élimination des éventuels résidus tumoraux. Une seule prise de gélule permet la guérison dans 90% des cas. Les effets indésirables sont rares, généralement légers et temporaires, ils dépendent de la dose administrée.

7.3 La chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie est le traitement le plus connu en oncologie, ayant pour but de ralentir la croissance des cellules tumorales ou de les détruire. Contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie, c'est un traitement par voie systémique, agissant sur tout l'organisme, et pouvant être utilisé sur des cancers métastatiques. La chimiothérapie peut être néo-adjuvante (ou inductive) lorsqu'elle est administrée au patient avant chirurgie ou radiothérapie dans le but de diminuer la taille de la tumeur ou adjuvante lorsqu'elle est

réalisée en plus de la chirurgie ou de la radiothérapie. On parle dans ces deux cas de chimiothérapie préventive. Celle-ci peut également être curative ou palliative, la chimiothérapie curative consiste à entraîner la guérison ou la rémission, cela concerne un cancer localement avancé (au niveau régional) alors que la chimiothérapie palliative consiste à atténuer la douleur et d'autres symptômes d'un cancer métastatique.

Ce traitement est prescrit par cycles ou cures de traitement, les médicaments de chimiothérapie sont le plus souvent administrés par voie intraveineuse (à l'aide d'un cathéter ou d'une chambre implantable) mais ils peuvent aussi être pris par voie orale.

Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie ayant des mécanismes d'action variés, ils sont utilisés seuls ou en association afin d'obtenir une meilleure efficacité. Les médicaments cytotoxiques sont classés en fonction de la cible cellulaire préférentielle. Ils regroupent :

- les antimétabolites inhibant la biosynthèse de l'ADN
- les agents alkylants et sels de platine se liant directement à l'ADN cellulaire et provoquant des cassures
- les intercalants
- les inhibiteurs de topoisomérases induisant des coupures des brins d'ADN
- les antimitotiques (ou poisons du fuseau mitotique) agissant pendant la division cellulaire

Les effets secondaires de ces traitements sont nombreux. En effet, ces médicaments agissent sur les tissus ou les cellules qui se renouvellent rapidement, les cellules tumorales mais également la moelle osseuse, le tractus digestif, les follicules pileux et les cellules de la reproduction (16). Ces effets indésirables dépendent de plusieurs facteurs tels que les médicaments eux-mêmes qui ont des toxicités générales, l'association de médicament entraînant une potentialisation des effets, la tolérance individuelle ainsi que l'état du patient.

On peut diviser les effets secondaires de la chimiothérapie selon les systèmes atteints :

- la myélotoxicité ou toxicité hématologique est une atteinte précoce, entraînant la destruction des cellules souches hématopoïétiques, cela concerne tous les anticancéreux, c'est l'atteinte la plus fréquente des manifestations de toxicité aiguë. On peut citer la leuconeutropénie (diminution de nombre total de leucocytes inférieur à 4 000 leucocytes/ μ L), la lymphopénie (diminution du nombre de lymphocytes inférieur à 1500/ mm^3) et l'immunosuppression (inhibition de l'immunité cellulaire). Les patients

peuvent aussi présenter une thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes inférieur à 150 000 plaquettes/L) ainsi qu'une anémie se manifestant par une asthénie, une pâleur, un essoufflement, une hypotension artérielle etc.

- une toxicité digestive peut également se manifester rapidement après le début du traitement notamment par des nausées et vomissements, certains médicaments étant plus émétisants que d'autres, des infections telles que des mucites et stomatites peuvent aussi se développer, une partie des médicaments étant éliminés par voie salivaire. Des troubles du transit tels que des diarrhées ou au contraire une constipation peuvent aussi survenir selon les médicaments.

- une toxicité sur la peau, les muqueuses et les phanères peut apparaître telle que l'alopécie, effet indésirable le plus fréquent, correspondant à une chute des cheveux et pouvant être accompagnée d'une perte de poils. Peuvent aussi survenir une toxicité unguéale avec un arrêt de croissance des ongles, une toxicité cutanée avec le syndrome mains-pieds (ou érythrodysesthésie palmo-plantaire) induisant un erythème douloureux de type brûlure au niveau de la plante des pieds et de la paume des mains accompagné de paresthésies.

- une neurotoxicité peut être induite par certaines molécules entraînant une toxicité neurologique centrale avec une léthargie discrète, un syndrome dépressif ou une crise convulsive. Une toxicité périphérique peut engendrer une atteinte sensorielle avec des paresthésies, fourmillements ou encore des névrites périphériques. Les patients peuvent aussi présenter une ototoxicité avec un bourdonnement de l'oreille et une perte de l'audition ou encore une constipation d'origine neurologique.

- une toxicité locale peut apparaître due à l'effet caustique de ces médicaments, entraînant une inflammation des veines ou un phénomène d'extravasation qui correspond à l'expansion d'un liquide dans les tissus par lésion de la veine.

- une toxicité sur la reproduction peut aussi se manifester avec l'atteinte des cellules germinales, chez l'homme il y aura une oligospermie puis azospermie et chez la femme une aménorrhée pouvant persister pendant des années.

- une toxicité cardiaque peut se manifester rapidement après l'administration de certaines chimiothérapies entraînant une modification de l'électrocardiogramme et des troubles du rythme cardiaque. La toxicité peut aussi être chronique avec l'apparition d'une insuffisance cardiaque sévère rebelle au traitement habituel et pouvant entraîner la mort du patient.

- une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumopathie infectieuse ou allergique peut survenir suite à la prise de méthotrexate par exemple, un bronchospasme peut apparaître avec

notamment les alcaloïdes de la pervenche tropicale, la bléomycine peut entraîner une fibrose pulmonaire.

- d'autres effets secondaires peuvent apparaître tels que la fatigue, le plus commun des symptômes, pouvant être associé à de l'anxiété, à une dépression, à une altération de la qualité de vie et/ou à une perte d'appétit. Des réactions individuelles telles que des réactions allergiques, une hypersensibilité peuvent entraîner l'arrêt du traitement. L'hyperuricémie, l'hyperkaliémie et l'hyperphosphatémie sont d'autres effets généraux liés à la destruction massive des cellules.

De nombreux produits de soutien peuvent être prescrits aux patients dans le but de prévenir, maîtriser ou soulager ces effets secondaires.

7.4 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un type de traitement qui s'adresse aux cancers hormono-dépendants, sensibles à l'action d'hormones produites par l'organisme, cela concerne principalement le cancer du sein et de la prostate. Dans le cancer du sein, le tamoxifène est un médicament anti-œstrogène qui empêche la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs, empêchant l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses (37). Les anti-aromatases sont utilisés chez les femmes post-ménopausées. Dans le cancer prostatique, différents médicaments inhibent la sécrétion de la testostérone bloquant ainsi la croissance du cancer.

Ces traitements peuvent induire des effets indésirables affectant la qualité de vie des patients, ceux-ci sont variables selon les médicaments, les doses administrées et les individus. Les plus communs sont les suivants : fatigue, nausées et vomissements, bouffées de chaleur, prise de poids, diminution de la libido, ostéoporose (diminution de la masse osseuse), gynécomastie chez les hommes se traduisant par un gonflement et une sensibilité de la poitrine.

7.5 Les thérapies ciblées

Les premières thérapies ciblées datent des années 2000, elles utilisent comme cible thérapeutique un élément de la cellule cancéreuse impliqué dans la croissance et/ou la prolifération de ces cellules. On parle de médecine de précision ou encore de médecine personnalisée car le traitement est adapté selon le profil biologique et les anomalies

moléculaires du patient. L'objectif de ce traitement est de freiner le développement de ces cellules en agissant à différents niveaux : sur les facteurs de croissance, sur leurs récepteurs ou sur des constituants intracellulaires (Figure 4). (54)

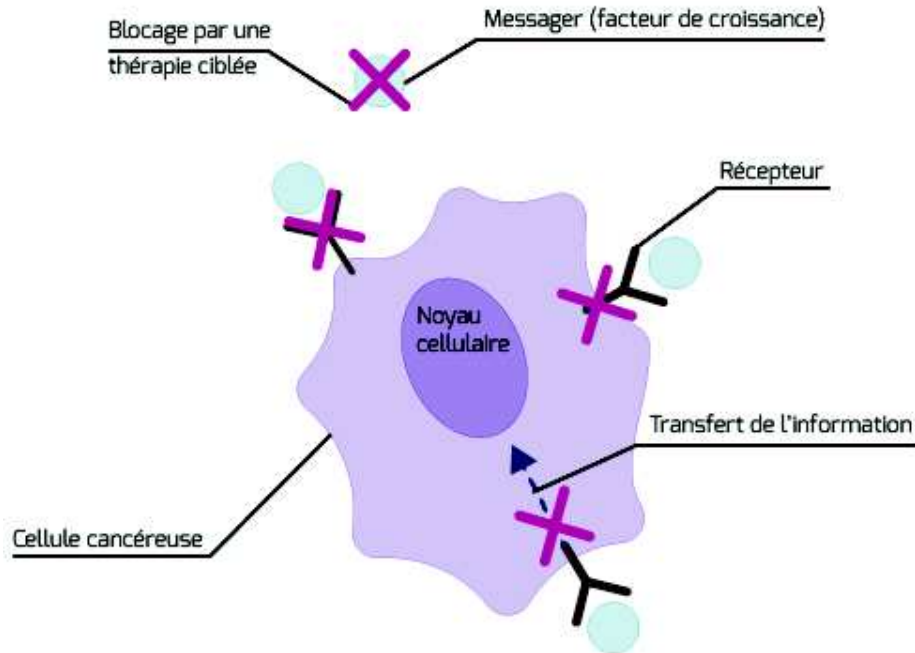


Figure 4 : Les différents niveaux de blocage des thérapies ciblées, d'après l'Institut National du Cancer

Les thérapies ciblées comprennent les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase, les médicaments antiangiogéniques, les anti-protéasomes et les inhibiteurs de la déacétylase de l'histone.

De par leur mode d'action plus spécifique que les autres traitements contre le cancer précédemment évoqués, les médicaments ciblés sont responsables d'effets secondaires mais ceux-ci sont moins marqués (1). Les effets secondaires les plus fréquents sont : la fatigue, des réactions cutanées (acné, sécheresse cutanée, rougeur...), des nausées et vomissements, des diarrhées, une hypertension artérielle, une protéinurie, une toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, allongement de l'intervalle QTc, événements thrombotiques), une toxicité hématologique (anémie, lymphopénie, neutropénie, thrombopénie) ainsi que des pneumopathies.

PARTIE 2 : L'immunothérapie anticancéreuse : une innovation thérapeutique

Comme nous venons de le voir dans la première partie, les traitements des cancers précédemment cités ciblent la cellule cancéreuse mais touchent également les cellules saines, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables et altère la qualité de vie des patients. De plus, de nombreux cancers ne répondent pas ou mal à ces traitements. L'immunothérapie vient renforcer cet arsenal thérapeutique en bouleversant la prise en charge de patients atteints de certains cancers avancés.

1. Définition de l'immunothérapie anticancéreuse

L'immunothérapie anticancéreuse, aussi appelée immuno-oncologie, consiste à cibler le système immunitaire, contrairement aux traitements précédents qui agissent sur la cellule cancéreuse. Cette stratégie thérapeutique, en plein essor, est actuellement l'une des voies les plus prometteuses en oncologie. Elle stimule et renforce les défenses naturelles de l'organisme afin de détecter et détruire les cellules tumorales (42).

2. Naissance de l'immunothérapie anticancéreuse

A la fin du XIX^{ème} siècle, un chirurgien orthopédiste, le Dr William Coley remarqua un lien entre des infections à streptocoques post-opératoire et l'évolution clinique favorable de patients présentant des sarcomes osseux. Il décida donc d'injecter dans les tumeurs d'un patient une préparation inactivée à base de *Streptococcus pyogenes* et *Serratia marcescens*, le résultat fut positif et cela fut l'un des premiers exemples d'immunothérapie. Suite à cette découverte, il injecta ces toxines, appelées "toxines de Coley", à plus de 1000 patients atteints de cancer et observa d'excellents résultats notamment sur des sarcomes osseux et des tissus mous. Malgré ces résultats, de nombreux médecins le critiquèrent et suite au développement de la radiothérapie et de la chimiothérapie comme traitements de référence du cancer, les "toxines de Coley" n'ont plus été utilisées. William B Coley mérite le titre de "Père de l'Immunothérapie"(2) (27) (33). Au XX^{ème} siècle, l'efficacité de l'immunothérapie par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) fut démontrée dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie. En 1991, c'est l'interleukine 2 qui se révèle être efficace dans le

cancer du rein métastatique et en 1997, la FDA (Food and Drug Administration) approuve le premier anticorps monoclonal dans le traitement du lymphome non hodgkinien (48) (61). L'immunothérapie s'impose au début du XXI^{ème} siècle comme le cinquième pilier dans le traitement du cancer, après la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

3. Système immunitaire et cancer

A l'heure actuelle, le lien est bien établi entre le système immunitaire et le cancer. En effet, le système immunitaire a la capacité de détecter et de détruire les cellules de notre organisme qui dégénèrent et peuvent devenir cancéreuses. Les cellules tumorales peuvent cependant échapper au système immunitaire par différents mécanismes.

3.1 Fonctionnement du système immunitaire

Le système immunitaire ou système lymphoïde nous protège des éléments étrangers tels que les virus, bactéries ou d'autres agents pathogènes, en les identifiant, en les maîtrisant et en les détruisant lorsque ceux-ci pénètrent dans notre organisme. Cette protection est assurée par des cellules, des tissus et des organes spécialisés (4).

Il existe deux manières de répondre à une attaque d'un agent pathogène : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

3.1.1 Immunité innée

L'immunité innée ou naturelle est la première ligne de défense de notre organisme, active dès la naissance, c'est une immunité non spécifique, indépendante de l'antigène, entraînant une réponse maximale d'emblée. Au cours de cette réponse interviennent les barrières physiques telles que la peau, les muqueuses, les cellules de l'immunité innée qui comprennent notamment les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques réalisant la phagocytose. Des mécanismes d'inflammation rentrent aussi en jeu ainsi que le système du complément qui agit par lyse directe du microorganisme, facilite la phagocytose ou initie la réaction inflammatoire.

3.1.2 Immunité adaptative

L'immunité adaptative ou acquise, quant à elle, est plus lente à se mettre en place, elle nécessite que les cellules immunitaires, et plus précisément les lymphocytes, aient déjà rencontré l'agent pathogène à détruire et soient éduqués pour l'éliminer. Cette immunité comprend les lymphocytes B qui produisent les anticorps et les lymphocytes T. Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui sont chargés d'éduquer les lymphocytes, pour cela les CPA entrent en contact avec un lymphocyte non éduqué dans les ganglions lymphatiques, elles lui présentent l'antigène qui est une protéine issue d'un agent pathogène. Le lymphocyte devient alors immunocompétent, c'est-à-dire qu'il reconnaît spécifiquement et exclusivement cet antigène, c'est la sélection clonale. Lors d'un nouveau contact entre ce lymphocyte et l'antigène, les lymphocytes vont s'activer et se multiplier, c'est l'amplification clonale. Parmi les lymphocytes T, on distingue les lymphocytes T CD4 qui aident les lymphocytes B à produire des anticorps et les lymphocytes T CD8 qui vont se fixer sur la cellule infectée et vont reconnaître l'antigène présent à sa surface, ils vont alors libérer des cytotoxines qui vont créer des lésions dans la membrane de la cellule infectée et ainsi la détruire (34) (75).

3.2 Rôle du système immunitaire face au cancer

3.2.1 Le cycle immunitaire anti-tumoral

Le système immunitaire, lorsqu'il est confronté à une cellule cancéreuse réagit en plusieurs étapes. On peut modéliser ces 7 étapes à travers un cycle immunitaire anti-tumoral (Figure 5). Lorsque ces étapes sont accomplies correctement, le système immunitaire combat efficacement le cancer. Lorsqu'au moins une des étapes est défectueuse, le cycle s'interrompt et la tumeur ne peut alors être détruite (50) (69).

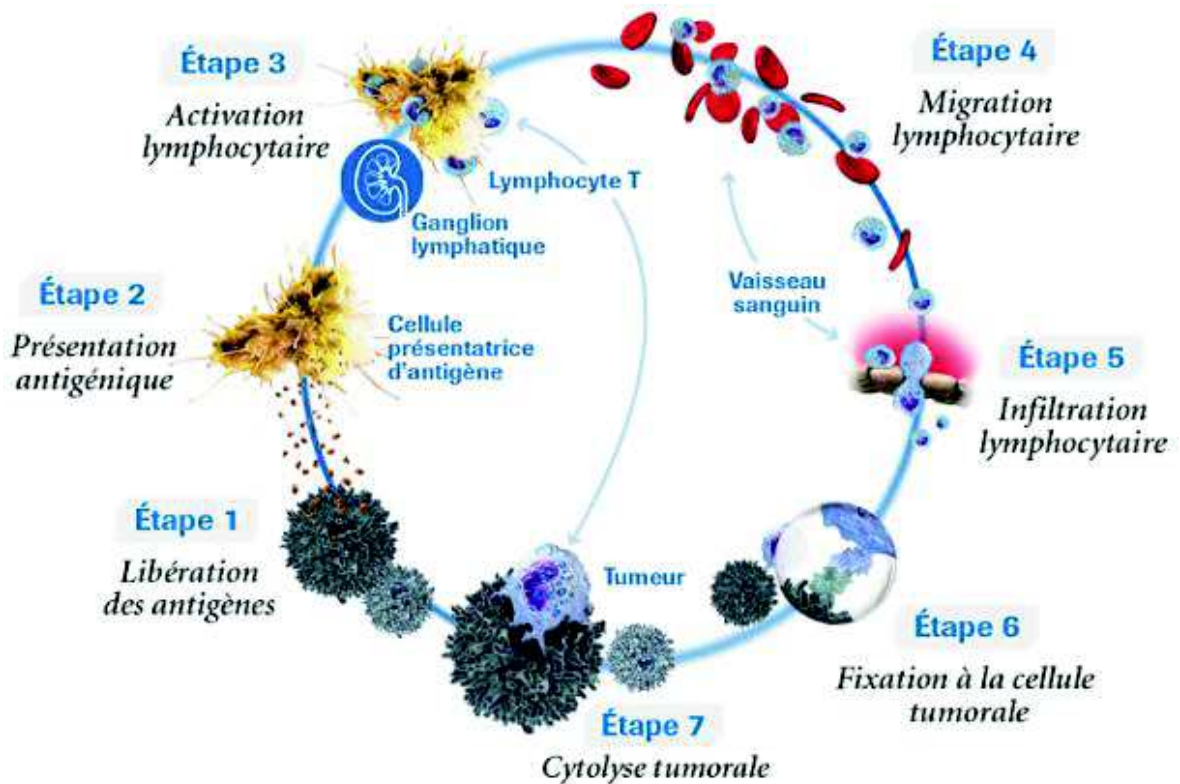


Figure 5 : Le cycle immunitaire anti-tumoral, d'après Roche

Ce cycle commence avec la mort d'une cellule tumorale, en mourant, celle-ci libère dans la circulation sanguine des antigènes tumoraux, présents à la surface des cellules cancéreuses. Ces antigènes sont ensuite présentés par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Le lymphocyte apprend à reconnaître les cellules tumorales, cette reconnaissance se fait par le biais de liaisons entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice d'antigène. On appelle ces liaisons des "points de contrôle immunitaire". Ces connexions entre les deux cellules permettent l'activation du lymphocyte T. Une fois activés, ces lymphocytes T vont circuler dans les vaisseaux sanguins et infiltrer l'environnement tumoral. Les lymphocytes activés vont reconnaître les cellules tumorales et se lier à celles-ci, ce qui a pour effet de favoriser la réponse immunitaire et de détruire la cellule cancéreuse. La destruction de cette cellule se fait grâce à différentes molécules telles que des enzymes qui vont lyser la membrane de la cellule. En mourant, la cellule tumorale libère de nouveaux antigènes et le cycle recommence.

3.2.2 Les mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire

Il existe trois grandes étapes dans l'interaction entre la cellule cancéreuse et le système immunitaire, on parle d'immunosurveillance ou de "théorie des 3E" (Figure 6) (13) (39) (46) (55).

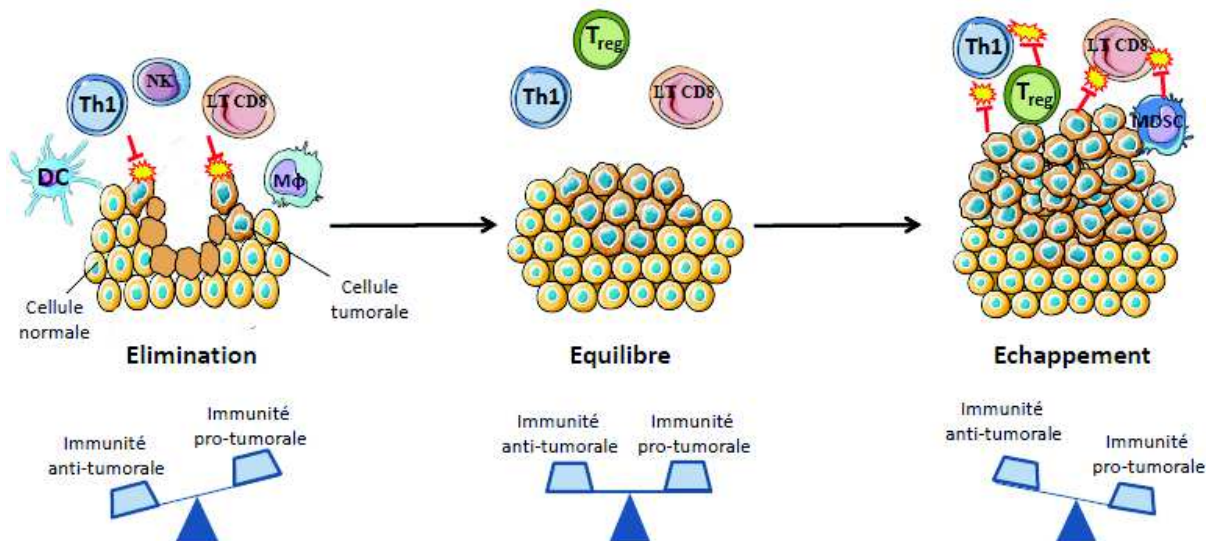


Figure 6 : Le phénomène d'immunosurveillance adapté, d'après Dunn et al., *Annual Review of Immunology*, 2004

La première étape est l'élimination des cellules tumorales présentes dans l'organisme, les cellules immunocompétentes vont détruire ces cellules tumorales. La deuxième étape est un état d'équilibre, le système immunitaire ne parvient pas à détruire toutes les cellules tumorales mais ces dernières restent sous contrôle. Enfin, on parle d'échappement lorsque le système immunitaire devient inefficace et ne contrôle plus ou n'élimine plus les cellules cancéreuses. En effet, celles-ci peuvent développer des stratagèmes afin de se rendre invisibles de nos mécanismes de défense. Les principales voies d'échappement tumoral au système immunitaire sont décrites ci-dessous (6) (57) :

- l'expression de molécules par les cellules tumorales favorisant l'apoptose des lymphocytes, on peut citer, à titre d'exemple, l'expression du ligand Fas (Fas-L) qui induit la mort des lymphocytes antitumoraux, ou encore le ligand du récepteur PD-1 (PD-L1) qui peut se développer à la surface des cellules cancéreuses et en se liant au récepteur PD-1 présent sur les cellules immunitaires inhibe la réponse immunitaire

- la perte d'expression d'antigènes tumoraux ou un arrêt de production du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ayant pour effet d'empêcher la cellule tumorale d'être présentée et donc reconnue par le système immunitaire comme une cellule anormale
- des modifications vasculaires du microenvironnement tumoral peuvent empêcher l'infiltration des lymphocytes T au niveau des tumeurs et donc favoriser la croissance tumorale grâce à la production de facteurs de croissance ou de molécules pro-angiogéniques (29)
- la production de molécules immunosuppressives telles que l'IL-10 ou encore PGE2 qui peuvent inhiber l'activation des cellules cytotoxiques dans l'environnement tumoral

Toutes ces voies d'échappement tumoral au système immunitaire ont permis de découvrir des cibles thérapeutiques potentielles sur lesquelles il est possible d'agir avec l'immunothérapie.

4. Les différents mécanismes d'action de l'immunothérapie anticancéreuse

L'immunothérapie anticancéreuse cible le système immunitaire afin de lutter contre la maladie, différents mécanismes d'action existent, visant soit à stimuler les propres défenses du patient ou bien à lever les freins induits par le cancer. Les différentes catégories de traitement sont détaillées ci-après (68) (74).

4.1 L'immunothérapie non spécifique

Les médicaments d'immunothérapie non spécifique stimulent de façon générale le système immunitaire sans cibler spécifiquement les cellules tumorales (20). Ces traitements peuvent être administrés seuls ou en association avec un autre traitement afin d'être plus efficace. Il existe deux types d'immunothérapie non spécifique : locale et générale.

4.1.1 L'immunothérapie non spécifique locale

L'administration locale du BCG (le Bacille de Calmette et Guérin), le vaccin contre la tuberculose, a montré son efficacité dans certains cancers de la vessie comme traitement adjuvant après une résection endoscopique. Les injections se font à l'intérieur de la vessie,

pour des tumeurs non infiltrantes, qui n'ont pas encore envahi le muscle vésical ainsi que pour des tumeurs non métastatiques. Ce vaccin, composé de bactéries, stimule les réactions immunitaires dans le but de détruire les cellules cancéreuses et de prévenir la récurrence. Le traitement consiste en une première phase d'induction suivie d'une phase d'entretien.

4.1.2 L'immunothérapie non spécifique générale

Des cytokines peuvent être administrées seules ou associées à d'autres types de traitement, on peut citer à titre d'exemples l'interféron alpha 2b, prescrit dans certaines leucémies, certains lymphomes et mélanomes ou encore l'interleukine 2 recombinante prescrite dans le cancer du rein avancé. Ces traitements entraînent cependant des effets indésirables, laissant de plus en plus la place à une immunothérapie spécifique ciblée.

4.2 L'immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique est utilisée dans le traitement du cancer depuis les années 1990, elle est dirigée spécifiquement envers les cellules tumorales. Cette immunothérapie peut être passive ou active (30).

4.2.1 L'immunothérapie passive

L'immunothérapie passive aide l'organisme à se défendre contre les cellules cancéreuses grâce à l'administration de molécules qui permettent aux cellules immunitaires de reconnaître et tuer les cellules cancéreuses. Elle comprend l'injection d'anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes tumoraux, l'immunothérapie cellulaire ainsi que la virothérapie oncolytique. Cette forme d'immunothérapie est efficace assez rapidement mais protège l'organisme pendant une courte période.

4.2.1.1 Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés comme thérapie ciblée (vu précédemment en section 7.5 Thérapies Ciblées) et également comme immunothérapie. Le développement de ces molécules a constitué une avancée thérapeutique majeure ces dernières années dans le traitement des cancers chez l'homme. Les anticorps monoclonaux sont des protéines immunitaires produites en laboratoire et dirigées contre un seul antigène identifié sur les cellules cancéreuses. Ils peuvent agir de différentes façons, en se liant à des cellules tumorales spécifiques, en inhibant des récepteurs de molécules de contrôle, ils

sont alors appelés inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, ou en transportant des médicaments anticancéreux spécifiques vers les cellules cancéreuses.

4.2.1.2 L'immunothérapie cellulaire

L'immunothérapie cellulaire a évolué ces dernières années, c'est d'abord la greffe de cellules souches et de moelle osseuse qui ont été utilisées dans le traitement de leucémie et de certains lymphomes. La greffe peut être autologue, les cellules souches venant du patient lui-même ou allogène lorsque les cellules souches proviennent d'un donneur tiers. Les cellules souches sont prélevées dans le sang ou la moelle osseuse, une chimiothérapie intensive est administrée au patient receveur afin de détruire les cellules cancéreuses puis le patient reçoit la perfusion de cellules souches. Une fois la greffe réalisée, c'est le système immunitaire du donneur qui remplace celui du receveur, ce qui empêche le cancer du receveur de se développer (70).

Une autre stratégie d'immunothérapie cellulaire, appelée thérapie cellulaire adoptive, est le transfert de lymphocytes T cytotoxiques. Le principe repose sur le fait d'isoler les lymphocytes d'un patient, les cloner, les amplifier *in vitro* afin qu'ils expriment une forte affinité pour les antigènes tumoraux puis les réinjecter chez ce patient (23) (32). Les lymphocytes peuvent provenir de la tumeur, ils sont alors appelés lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL pour *tumour infiltrating lymphocytes*) ou cela peut aussi être des lymphocytes circulants génétiquement modifiés pour porter un récepteur T cloné (64) (65). L'avancée la plus importante en immunothérapie cellulaire est la thérapie par cellules CAR-T (cellules T porteuses d'un récepteur chimérique antigénique) (53). Cette thérapie est détaillée en partie 3.

4.2.1.3 La virothérapie anticancéreuse

La virothérapie contre le cancer ou immunothérapie virale consiste à injecter au patient un virus génétiquement modifié qui va directement cibler les cellules tumorales. Le virus entre dans la tumeur puis dans les cellules tumorales, il se reproduit, ce qui entraîne l'éclatement et la mort de la cellule tumorale. En mourant, la cellule libère des antigènes, ce qui déclenche une réaction du système immunitaire. Seules les cellules cancéreuses de l'organisme présentant ces antigènes sont alors ciblées. La première virothérapie a été autorisée aux Etats-Unis en 2015 dans le traitement du mélanome. Les effets secondaires

peuvent inclure de la fatigue, de la fièvre, des frissons, des nausées, un symptôme grippal ainsi qu'une douleur au site d'injection (44).

4.2.2 L'immunothérapie active ou vaccinale

La vaccination antitumorale consiste à injecter des substances étrangères (protéines recombinantes, peptides, acides nucléiques, cellules dendritiques chargées...) dans l'organisme afin d'activer le système immunitaire spécifique (38). Ces vaccins sont administrés chez les patients lorsque le cancer est déclaré. Le premier vaccin à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis est le Sipuleucel-T, indiqué dans le traitement de certains cancers de la prostate métastatiques hormonorésistants.

5. Les traitements actuels d'immunothérapie spécifique

A l'heure actuelle, l'immunothérapie spécifique a démontré son efficacité dans différents cancers, notamment avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires qui sont les chefs de file des immunothérapies anti-cancéreuses. Nous allons dans cette partie détailler ces traitements possédant une AMM européenne et qui sont autorisés dans une ou plusieurs indications thérapeutiques dans l'Union européenne.

5.1 L'ipilimumab ciblant la voie CTLA-4

Il existe actuellement un seul anti-CTLA-4 approuvé dans l'Union européenne, il s'agit de l'ipilimumab (Yervoy®). Ce médicament est commercialisé depuis 2011 et indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). La première AMM concernait les patients adultes ayant déjà reçu un traitement, l'AMM a été étendue aux patients naïfs de traitement en 2013 et depuis janvier 2018, ce médicament est indiqué chez les adolescents. L'ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 (Cytotoxique T-Lymphocyte Antigen 4) qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4. Ce traitement est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui augmente la survie globale de plusieurs années chez des patients qui avaient une espérance de vie de quelques mois.

5.2 Les traitements ciblant la voie PD-1/PD-L1

Les cellules cancéreuses peuvent développer à leur surface des molécules appelées ligand PD-L1. Ces molécules se lient aux récepteurs PD-1 situés à la surface des lymphocytes et

des macrophages (Figure 7). Grâce à ce mécanisme, les cellules tumorales peuvent se multiplier sans être détruites par les cellules immunitaires, en effet la réaction anti-tumorale est alors freinée. Il existe des traitements d'immunothérapie à base d'anticorps monoclonaux qui vont empêcher cette liaison. Ces anticorps se lient soit aux récepteurs PD-1 (ce sont alors des anti-PD-1) soit aux ligands PD-L1 (ce sont dans ce cas des anti-PD-L1), ce qui a pour effet de lever le mécanisme d'inhibition mis en place par la tumeur (14) (28) (31) (35) (45).

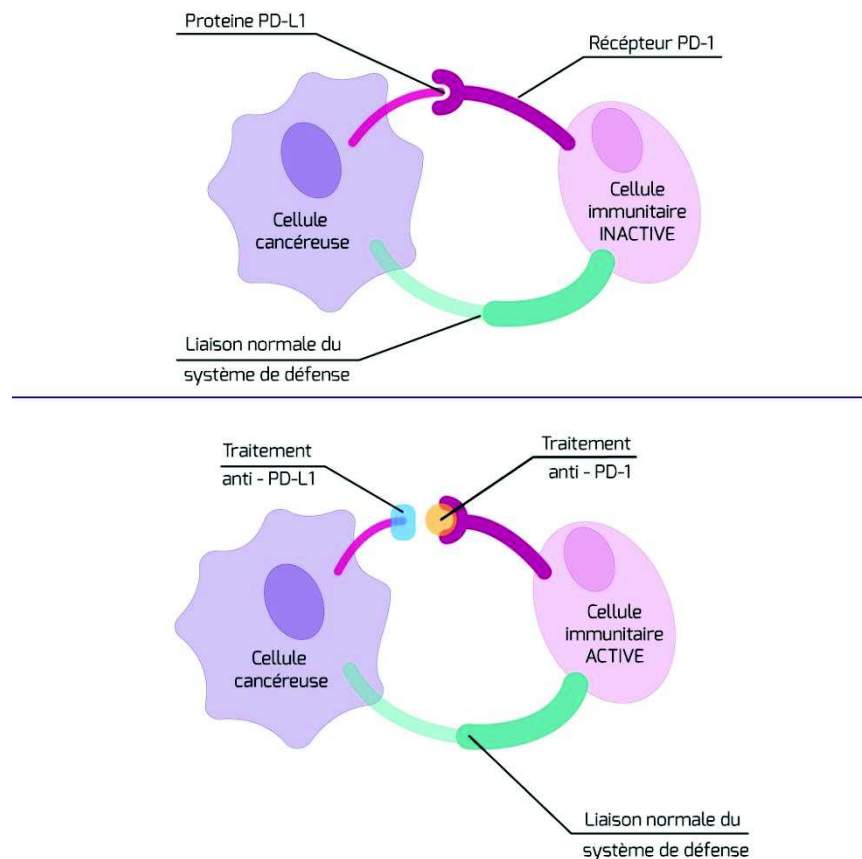


Figure 7 : Anti-PD-1 et anti-PD-L1, d'après l'Institut National du Cancer

5.2.1 Anti-PD-1

5.2.1.1 Nivolumab

Le nivolumab (Opdivo®) est le premier anti-PD-1 ayant reçu une AMM européenne, en 2015. Ce traitement a d'abord été indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Le nivolumab a depuis obtenu six extensions d'indications

thérapeutiques, dont cinq pour des nouvelles localisations (Tableau 2). Ce traitement est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Ce blocage a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur dans des modèles syngéniques chez la souris.

5.2.1.2 Pembrolizumab

Le pembrolizumab (Keytruda®) a également obtenu son AMM européenne en 2015, pour le traitement du mélanome avancé. Ce traitement a depuis obtenu des extensions d'AMM dans trois localisations supplémentaires (Tableau 2). Ce traitement est un anticorps monoclonal humanisé se liant au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.

5.2.2 Anti-PD-L1

5.2.2.1 Avelumab

L'avelumab (Bavencio®) a obtenu son AMM européenne en 2017, il est indiqué dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique de l'adulte. Ce médicament est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre PD-L1 qui, en bloquant cette protéine, supprime les effets inhibiteurs du PD-L1 sur les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. L'avelumab rétablit ainsi les réponses anti-tumorales des lymphocytes T.

5.2.2.2 Atezolizumab

L'atezolizumab (Tecentriq®) est commercialisé en Europe depuis 2017 et indiqué dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Ce médicament est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) à Fc modifié qui bloque PD-L1 et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

Tableau 2: Présentation des types de cancers dans lesquels les inhibiteurs de points de contrôle ont (au moins) une indication thérapeutique approuvée dans l'Union européenne, d'après l'Institut National du Cancer

Types de cancers*	INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE				
	anti-CTLA-4	anti-PD-1		anti-PD-L1	
	Ipilimumab (Yervoy®)	Nivolumab (Opdivo®)	Pembrolizumab (Keytruda®)	Avelumab (Bavencio®)	Atezolizumab (Tecentriq®)
Mélanome	2011	juin-15	juil-15		
Cancer bronchique non à petites cellules		oct-15	août-16		sept-17
Carcinome à cellules rénales		avr-16			
Lymphome de Hodgkin classique		nov-16	mai-17		
Cancer épidermoïde de la tête et du cou		avr-17			
Carcinome urothélial		juin-17	août-17		sept-17
Carcinome à cellules de Merkel				sept-17	

6. Les modalités de prescription et d'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en France

6.1 Les conditions de prescription et de délivrance

Les cinq inhibiteurs de points de contrôle immunitaire actuellement sur le marché en France sont des médicaments de la liste I, réservés à l'usage hospitalier et qui nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement. De plus, seuls sont autorisés à prescrire ces médicaments les spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou les médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

6.2 Les modalités d'administration

Ces médicaments doivent être initiés et supervisés par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Les modalités d'administration varient selon les molécules mais ils s'administrent tous par perfusion intraveineuse à l'hôpital. La durée d'injection varie entre 30 à 90 minutes et la posologie est à adapter selon le poids corporel du patient, excepté pour l'atezolizumab et le pembrolizumab qui ont une dose fixe. Les anti-PD-1 et les anti-PD-L1 doivent être administrés jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable alors que l'ipilimumab a une durée de traitement limitée à 4 doses.

7. Les effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les effets indésirables observés avec les immunothérapies et notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont différents de ceux observés avec les traitements conventionnels. En effet, ces effets sont de nature auto-immunes, liés à une activité du système immunitaire élevée ou excessive, ce sont des effets nouveaux en cancérologie, potentiellement graves et parfois imprévisibles, entraînant une prise en charge spécialisée (56).

Les principaux effets indésirables d'origine immunologique (EII) peuvent affecter tous les organes et tissus mais touchent plus souvent la peau, le côlon, les poumons, le foie, les organes endocriniens (Tableau 3) (22). Plus rarement, des désordres neurologiques ainsi que des myocardites peuvent survenir. Des réactions liées à la perfusion peuvent également être observées avec une baisse de tension artérielle, des rougeurs et des frissons, plus fréquemment avec les anti-PD-1 et les anti-PD-L1.

La majorité des effets secondaires surviennent dans les premières semaines à 3 mois après le début du traitement. Cependant l'apparition des symptômes est parfois retardée et des effets peuvent apparaître jusqu'à 1 an après la fin des traitements (5).

L'association d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire entre eux ou à d'autres traitements peut entraîner l'addition et l'aggravation d'effets indésirables. Il est important que les patients soient surveillés tout au long et au décours du traitement.

Tableau 3 : Principaux effets secondaires observés avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

<i>Effets secondaires fréquents</i>	
<i>Organes ou tissus</i>	<i>Effets secondaires</i>
Peau	Rash, prurit, vitiligo, desquamation
Organes endocriniens	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypophysite, diabète, insuffisance surrénale
Foie	Hépatite
Appareil digestif	Diarrhée, colite, perforation colique, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Poumon	Dyspnée, toux, pneumonite, pneumopathie inflammatoire
Autres	Fatigue, fièvre, diminution de l'appétit, céphalées, vertiges, myalgie, arthralgie
<i>Effets secondaires rares</i>	
<i>Organes ou tissus</i>	<i>Effets secondaires</i>
Système nerveux	Polyneuropathie, paralysie du nerf facial, démyélinisation, myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré, encéphalite
Cœur	Myocardite, péricardite, arythmie, cardiomyopathie, dysfonction ventriculaire
Rein	Néphrite
Yeux	Inflammation oculaire/orbitale, maladie rétinienne et choroïdienne
Sang	Anémie aplasique, anémie hémolytique auto-immune, anémie, purpura thrombopénique immunologique

La plupart de ces effets secondaires disparaissent suite à l'administration d'un traitement médical approprié, notamment des corticoïdes, d'autres médicaments immunosuppresseurs et/ou une interruption du traitement.

8. L'impact de l'immunothérapie sur la qualité de vie des patients

L'immunothérapie anticancéreuse bouleverse actuellement l'approche thérapeutique de plusieurs cancers et améliore la qualité de vie des patients.

Cette thérapie se révèle être plus efficace que les traitements conventionnels. En effet, les chances de survie d'un patient atteint d'un cancer du poumon sont doublées par rapport à un traitement par chimiothérapie classique. Plus de 30% des patients atteints d'un cancer de la vessie ou d'un mélanome sont répondeurs au traitement et entre 20 et 30% des patients sont répondeurs dans le cancer du poumon. Un risque de rechute existe avec un traitement par chimiothérapie, celui-ci est moindre avec l'immunothérapie. Un autre bénéfice de ce type de traitement est que les réponses cliniques sont durables du fait de la mise en place d'une mémoire immunitaire.

L'immunothérapie est un traitement moins invasif que les traitements conventionnels, en effet la toxicité est moindre qu'avec la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les effets secondaires sont plus rares et plus faciles à gérer que ceux observés sous chimiothérapie notamment et aucune prémédication n'est nécessaire avec ce traitement. Ce traitement s'adresse à des patients qui étaient jusqu'ici sans solution thérapeutique ou en échec thérapeutique et leur offre un bénéfice en survie globale là où les thérapies ciblées n'amélioraient que la survie sans progression. La qualité de vie des patients est donc bien meilleure.

Partie 3 : Développement clinique des immunothérapies anticancéreuses

Nous venons de voir dans la deuxième partie qu'il existe différents modes d'action de l'immunothérapie anticancéreuse et que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont actuellement les chefs de file de ces traitements. Dans cette troisième partie, nous allons étudier les avancées thérapeutiques de ces immunothérapies dans le traitement de certains cancers.

1. Evolution de l'immunothérapie selon les lignes de traitement du cancer

L'immunothérapie renforce l'arsenal thérapeutique en offrant de nouvelles lignes de traitement et retarde potentiellement le recours aux soins palliatifs. L'immunothérapie a d'abord été utilisée sur des lignes avancées de traitement du cancer chez des patients résistant à la chimiothérapie ainsi qu'à la radiologie. Au fil du temps, elle a été prescrite en seconde ligne de traitement et peut désormais être utilisée en première ligne dans les cancers du poumon par exemple. L'immunothérapie est une stratégie en plein essor et est également indiquée en traitement adjuvant, mais aussi néo-adjuvant voir en péri-opératoire dans certains cancers.

2. Essais cliniques en cours avec les inhibiteurs de points de contrôle

2.1 Anti-PD-1

De nombreuses études cliniques sont aujourd'hui en cours avec les anti-PD-1, notamment dans les cancers du poumon et le mélanome, ces cancers étant ceux pour lesquels les anti-PD-1 ont reçu leur AMM. D'autres localisations tumorales sont ciblées par ces traitements dans les essais de phase III (Figure 8). Ces molécules sont aussi associées à d'autres thérapies dans certains essais, le plus souvent des chimiothérapies conventionnelles ou d'autres immunothérapies spécifiques, plus rarement des thérapies ciblées ou de la radiothérapie. On peut citer, par exemple, l'association entre le nivolumab et l'ipilimumab

(détaillée ci-après) ou encore l'association entre le pembrolizumab et le nivolumab dans de nombreuses phases III pour traiter différents types de cancers.

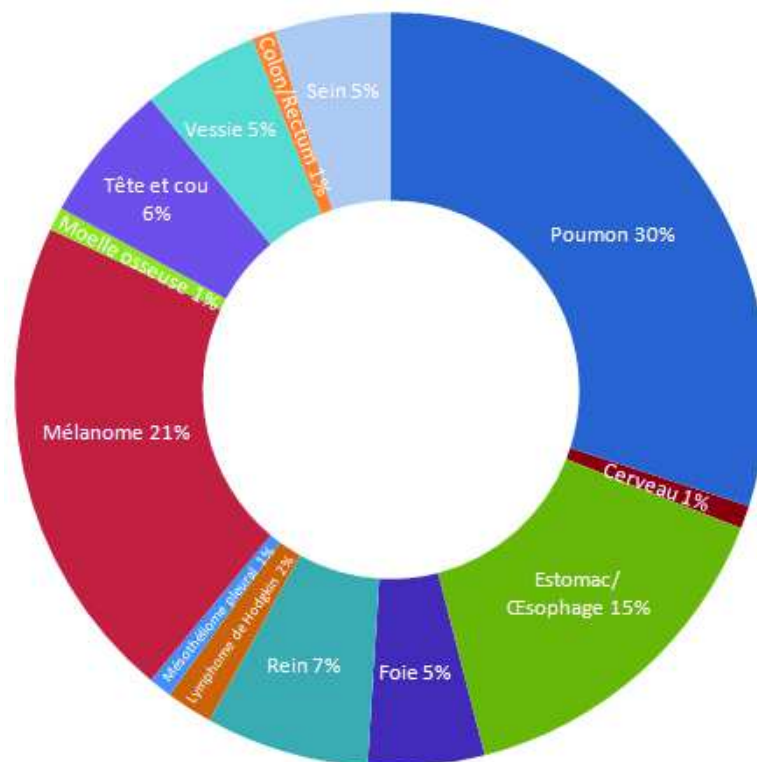


Figure 8 : Répartition des localisations tumorales ciblées par les anti-PD-1 dans les essais cliniques de phase III, d'après l'Institut National du Cancer

L'association de traitement nivolumab + ipilimumab a déjà été testée dans plusieurs essais cliniques, notamment chez des patients atteints de mélanome avancé. Le mélanome est la 13^{ème} cause de cancer chez la femme et 7^{ème} chez l'homme, c'est un cancer dont l'incidence est en augmentation, il y a donc une nécessité de développer des traitements qui améliorent la survie des patients. Le traitement du mélanome avancé a considérablement été amélioré ces dernières années, l'ipilimumab étant la première molécule à avoir démontré une amélioration de la survie globale chez des patients atteints de mélanome avancé dans des essais de phase III. Les agents anti-PD-1 tels le nivolumab ou le pembrolizumab ont montré des résultats encore plus encourageants que l'ipilimumab avec, entre autre, une augmentation de la survie sans progression, un meilleur taux de réponse objective et un meilleur profil de sécurité.

Dans un essai de phase III randomisé, en double aveugle, les patients ont reçus, selon leur bras de traitement : du nivolumab à une dose de 1mg/kg toutes les 3 semaines suivi de l'ipilimumab à une dose de 3mg/kg toutes les 3 semaines puis du nivolumab à une dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines; du nivolumab à une dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines (plus le placebo de l'ipilimumab); ou de l'ipilimumab à une dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines (plus le placebo du nivolumab). Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale, comparée entre le groupe nivolumab + ipilimumab, le groupe nivolumab en monothérapie et le groupe ipilimumab en monothérapie. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation du taux de réponse objective ainsi que l'évaluation de l'expression du ligand PD-L1 comme biomarqueur prédictif de la survie sans progression et de la survie globale. Sur les 945 patients randomisés dans cet essai (314 dans le groupe nivolumab + ipilimumab, 316 dans le groupe nivolumab et 315 dans le groupe ipilimumab), 8 n'ont pas reçus le traitement. Les résultats de cette étude montrent un taux de réponse objective de 58% dans le groupe nivolumab + ipilimumab contre 44% dans le groupe nivolumab et 19% dans le groupe ipilimumab (Tableau 4). Le taux de réponse complète était de 19% dans le groupe nivolumab + ipilimumab contre 16% dans le groupe nivolumab et 5% dans le groupe ipilimumab.

Tableau 4 : Réponse au traitement selon le bras de traitement, d'après N Engl J Med 2017

Variable	Nivolumab plus Ipilimumab (N=314)	Nivolumab (N=316)	Ipilimumab (N=315)
Best overall response — no. (%)†			
Complete response	61 (19)	52 (16)	16 (5)
Partial response	122 (39)	88 (28)	43 (14)
Stable disease	38 (12)	31 (10)	69 (22)
Progressive disease	74 (24)	121 (38)	159 (50)
Unable to determine	19 (6)	24 (8)	28 (9)
Objective response‡			
No. of patients with response	183	140	59
% of patients (95% CI)	58 (53–64)	44 (39–50)	19 (15–24)
Estimated odds ratio (95% CI)§	6.46 (4.45–9.38)	3.57 (2.48–5.15)	—
P value	<0.001	<0.001	—
Median duration of response (95% CI) — mo	NR	NR (36.3–NR)	19.3 (8.3–NR)

* NR denotes not reached.

† The best overall response was assessed by the investigator according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

‡ Data included patients with a complete response and those with a partial response. The calculation of the 95% confidence interval was based on the Clopper–Pearson method.

§ The comparison is with the ipilimumab group.

Le taux de survie sans progression à 3 ans était de 39% dans le groupe nivolumab + ipilimumab, contre 32% dans le groupe nivolumab et 10% dans le groupe ipilimumab (Figure 9). L'analyse de cette étude a également montré que le taux de survie globale était de 58% chez les patients ayant reçus nivolumab + ipilimumab contre 52% dans le groupe nivolumab et 34% dans le groupe ipilimumab.

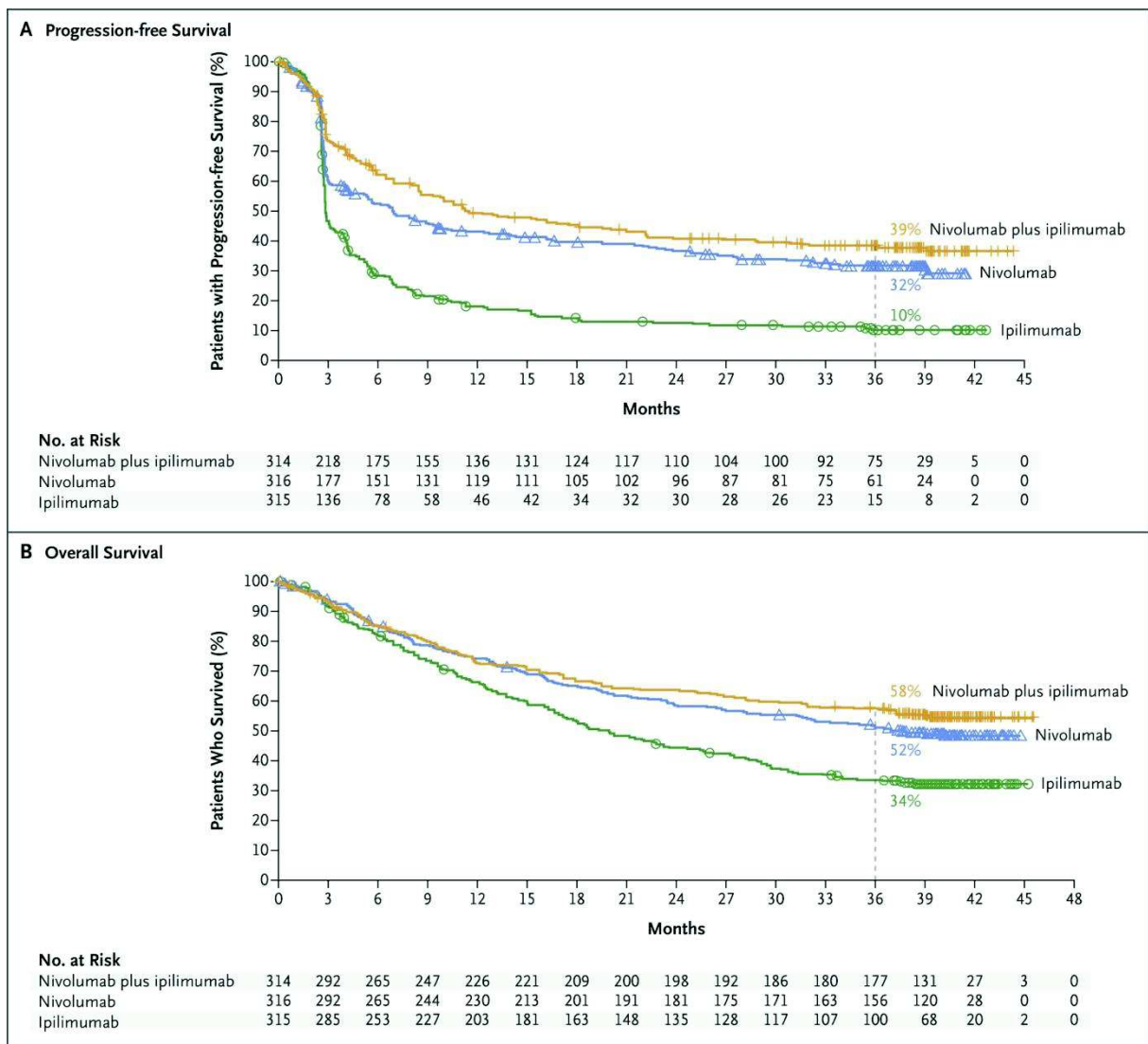


Figure 9 : Estimation Kaplan Meyer de la survie, d'après N Engl J Med 2017

Actuellement, un essai clinique étudie l'association nivolumab + ipilimumab versus nivolumab seul après exérèse complète de mélanome stade IIIb/c/d ou stade IV. Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, randomisé et en double aveugle, promu par le laboratoire BMS. La chirurgie est le traitement principal du mélanome diagnostiqué précocement mais des récides peuvent survenir après chirurgie. Les médecins s'intéressent sur le fait de savoir si l'association nivolumab + ipilimumab pourrait éviter ces récides. Cette étude clinique a pour objectif principal de comparer l'efficacité, mesurée par la survie sans récide de l'association nivolumab + ipilimumab versus nivolumab seul. Les objectifs secondaires sont de comparer la survie globale et d'évaluer l'association entre l'expression du ligand PD-L1 et la survie sans récide. Les patients éligibles à l'étude sont

randomisés dans l'un des 2 bras de traitement, et reçoivent soit du nivolumab + ipilimumab, soit du nivolumab seul.

2.2 Anti-PD-L1

Les anti-PD-L1 sont aujourd'hui évalués dans des essais cliniques ciblant principalement le cancer du poumon et le cancer de la vessie. Seuls trois anti-PD-L1 sont actuellement utilisés dans des essais de phase III, il s'agit du durvalumab, de l'avelumab et de l'atezolizumab. Des associations de traitement sont également évaluées, on peut citer l'exemple du durvalumab avec le tremelimumab (anti-CTLA-4).

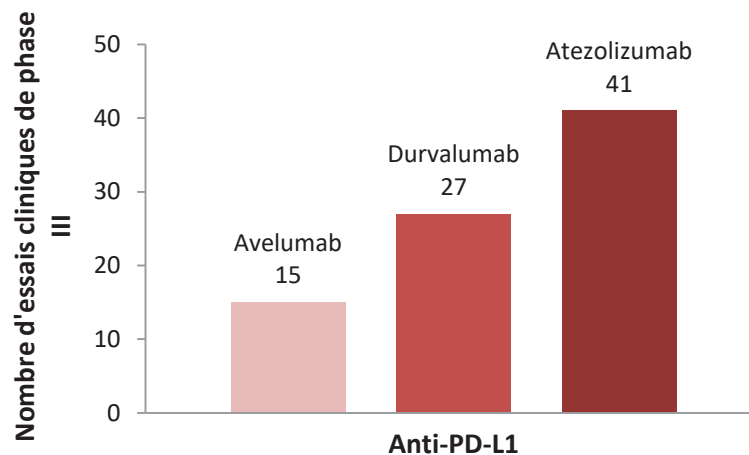


Figure 10 : Nombre d'essais cliniques de phase III selon l'anti-PD-L1

2.3 Anti-CTLA-4

Aujourd'hui, 3 anti-CTLA-4 sont évalués dans des essais cliniques, il s'agit de l'ipilimumab, du tremelimumab et de l'AGEN-1884. Cette dernière molécule n'est actuellement développée qu'en phase I. Les localisations tumorales les plus étudiées avec ces traitements sont le mélanome et le cancer bronchique non à petites cellules. Ces anti-CTLA-4 peuvent également être associés à d'autres immunothérapies spécifiques.

2.4 Association immunothérapie-chimiothérapie

Les associations d'immunothérapies entre elles ne bénéficient pas à tous les patients à l'heure actuelle, c'est pourquoi des essais associent l'immunothérapie à la chimiothérapie, montrant des résultats prometteurs (36). Cette association peut notamment être observée dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, ce cancer étant le cancer du poumon le plus fréquent. L'étude clinique de phase III KEYNOTE-189 compare une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et pemetrexed avec ou sans pembrolizumab chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique. Les patients sont répartis aléatoirement en 2 groupes. Les patients du groupe expérimental reçoivent 200 mg de pembrolizumab et 500 mg/m² de pemetrexed, par voie intraveineuse associé à 75 mg/m² de cisplatine ou de carboplatine, par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cures. Ces patients reçoivent ensuite 200 mg de pembrolizumab associé à 500 mg/m² de pemetrexed, par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. Les patients inclus dans le groupe contrôle reçoivent la même séquence de traitement que ceux du groupe expérimental mais le pembrolizumab est remplacé par un placebo. Les résultats de cette étude démontrent une diminution du risque de décès de 51% pour l'ensemble des patients et jusqu'à 58% chez les patients exprimant fortement le biomarqueur PD-L1. Au terme d'un suivi à 1 an, 69.2% des patients du groupe pembrolizumab associé à la chimiothérapie sont vivants versus 49.4% dans le groupe chimiothérapie seule (Figure 11).

A Overall Survival

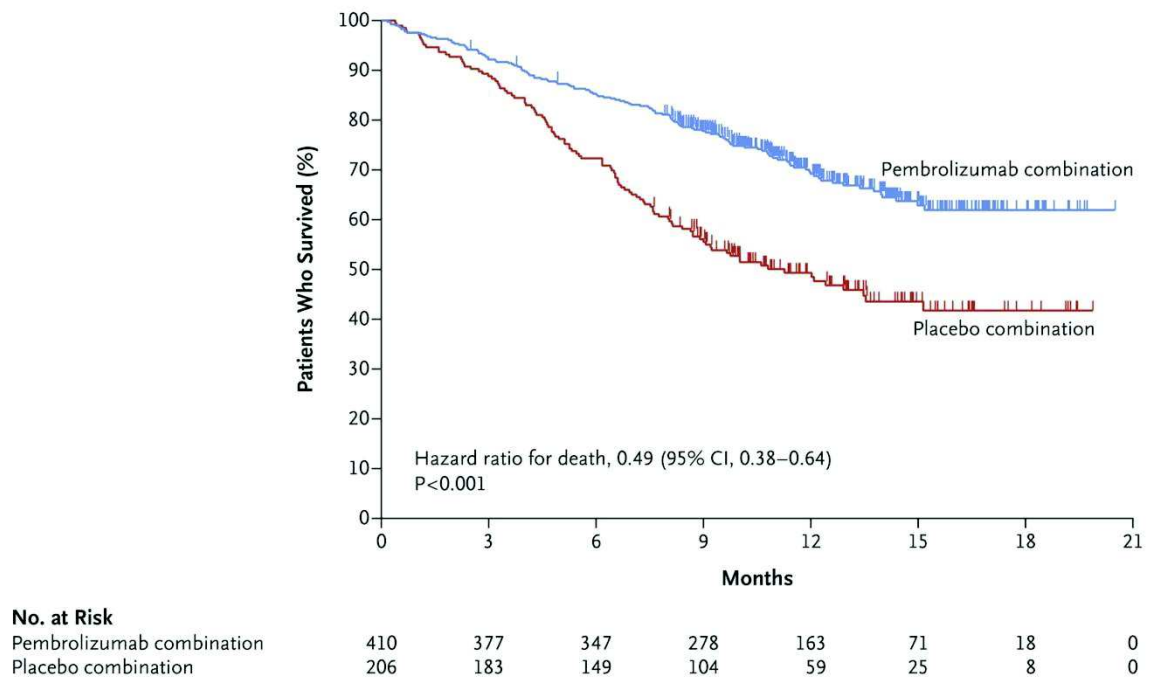


Figure 11 : Estimation Kaplan Meyer de la survie globale, d'après N Engl J Med 2018

L'association du pembrolizumab à la chimiothérapie améliore donc significativement la survie globale des patients traités. De plus, la fréquence des effets indésirables sévères, de grade 3 ou plus, n'est pas différente entre les 2 groupes, ce qui montre que le pembrolizumab n'aggrave pas la toxicité de la chimiothérapie. Ces remarquables résultats prouvent l'intérêt de cette association et offrent un nouvel espoir à ces patients dont le pronostic était plutôt sombre.

2.5 Association immuno-thérapie-radiothérapie

La combinaison de l'immuno-thérapie et de la radiothérapie donne des résultats encourageants dans de nombreux cancers métastatiques ou avancés tels que le mélanome, le cancer du poumon, de l'œsophage, du cerveau, de la prostate, les sarcomes et les leucémies. La radiothérapie, en plus de son effet cytotoxique local et antiprolifératif, stimule le système immunitaire. Ainsi, les radiations ionisantes peuvent également induire une régression tumorale au niveau des sites métastatiques non irradiés, c'est ce qu'on appelle l'effet abscopal. Un essai clinique de phase II a été mis en place afin de démontrer que cette association était bénéfique. Les 100 patients de cet essai étaient atteints de cancer du foie ou du poumon au stade IV, métastatique, résistant aux thérapies standards avec au

moins une lésion au niveau du foie ou du poumon et au moins une autre lésion additionnelle ne touchant ni le foie ni le poumon. 55% de ces patients présentaient un adénocarcinome, 13% un carcinome cellulaire squameux et les 32 % restants avaient un cancer histologique autre. Ces patients ont reçus 4 cycles d'ipilimumab (3mg/kg toutes les 3 semaines) ainsi qu'une radiothérapie stéréotaxique dans les sites métastatiques du foie ou du poumon. La radiothérapie pouvait être concurrentielle au traitement par immunothérapie, et être administrée le 2^{ème} jour du 1^{er} cycle de traitement par ipilimumab à une dose de 50 Gray en 4 fractions. Celle-ci pouvait aussi être administrée de façon séquentielle, une semaine après le 2^{ème} cycle d'immunothérapie à une dose de 50 Gray en 4 fractions ou 60 Gray en 10 fractions pour les métastases de plus de 4 cm. Les patients ont été inclus dans 5 cohortes de 20 sujets : ceux recevant la radiothérapie de façon concurrentielle au niveau du poumon, ceux recevant la radiothérapie de façon concurrentielle au niveau du foie, ceux recevant la radiothérapie de façon séquentielle au niveau du poumon, ceux recevant la radiothérapie de façon séquentielle au niveau du foie et enfin ceux recevant la radiothérapie séquentielle de 60 Gray. La survie médiane sans progression était de 5 mois pour tous les patients ayant reçus cette association (95% IC = 2.7-7.2 mois) et la survie médiane globale était de 12 mois (95% IC = 9.3-14.6 mois). Les patients ayant reçus une radiothérapie séquentielle sur leurs métastases pulmonaires ont eu une meilleure survie sans progression ainsi qu'une meilleure survie globale que les patients ayant reçus une radiothérapie séquentielle sur leurs métastases hépatiques. Aucune différence n'a été constatée entre les deux cohortes de patients ayant reçus une radiothérapie concurrentielle. Une faible proportion de sujets a présenté un potentiel effet abscopal, leurs tumeurs non irradiées ayant diminué de taille après irradiation d'autres sites tumoraux. Lors de cette étude, 27 patients ont présentés des effets indésirables de grade 3 liés à l'immunothérapie (colite, diarrhées, rash, augmentation des enzymes hépatiques, hypophysite, augmentation de la bilirubine, obstruction intestinale). 2 autres patients ont présentés des effets liés à l'association immunothérapie + radiothérapie, à savoir une augmentation des enzymes hépatiques ainsi qu'une pneumonie. Aucun patient n'a eu d'effets indésirables de grade 4 ou 5. Cette association présente donc des bénéfices cliniques significatifs avec une toxicité qui reste acceptable pour les patients.

2.6 Association immunothérapie-chimioradiothérapie

Des essais cliniques associant l'immunothérapie à la chimioradiothérapie sont actuellement en cours pour traiter certains cancers, tels que les cancers de la sphère ORL (77). L'étude de phase III Keynote 412 s'intéresse aux cancers de la tête et du cou localement avancés. Cet essai a pour but de comparer l'efficacité entre des patients recevant du pembrolizumab en association avec une chimioradiothérapie et des patients recevant la chimioradiothérapie seule. Les patients sont randomisés en 2 bras de traitement, le premier bras reçoit une injection de pembrolizumab puis, soit une radiothérapie accélérée pendant 6 semaines, soit une radiothérapie standard pendant 7 semaines, cette radiothérapie est administrée en association avec le cisplatine IV. Le deuxième bras reçoit une injection de placebo puis, soit une radiothérapie accélérée pendant 6 semaines, soit une radiothérapie standard pendant 7 semaines, cette radiothérapie est administrée en association avec le cisplatine IV. Les patients sont suivis pendant une période de 5 ans maximum. L'objectif principal de l'étude est de comparer la survie sans évènement selon les critères RECIST 1.1 (60) (Annexe 1) du pembrolizumab associé à la chimioradiothérapie versus la chimioradiothérapie seule. Les objectifs secondaires de l'étude sont de comparer la survie globale, évaluer et comparer la sécurité et la tolérance ainsi que comparer la qualité de vie des patients, entre les 2 bras de traitement. Cette étude est actuellement en cours et les résultats ne sont pas encore disponibles à l'heure de la rédaction de cette thèse.

3. Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T, d'après son acronyme anglais) fait partie de l'arsenal des immunothérapies et est un traitement révolutionnaire notamment contre les cancers du sang (24). Ces médicaments n'ont pas encore d'AMM en France mais des essais cliniques sont en cours et les résultats sont prometteurs.

Pour pouvoir éliminer les cellules cancéreuses, les lymphocytes T cytotoxiques doivent tout d'abord les reconnaître comme dangereuses pour l'organisme. Ces cellules T doivent ensuite être activées, proliférer et tuer les cellules tumorales. Le but des CAR-T est de modifier génétiquement ces lymphocytes T, en les dotant d'un récepteur spécifique qui va reconnaître et attaquer les cellules exprimant l'antigène cible.

3.1 Structure d'un récepteur chimérique antigénique (CAR)

Les récepteurs chimériques antigéniques sont constitués de trois parties (Figure 8) (18) :

- un domaine extracellulaire qui permet la reconnaissance de l'antigène tumoral : le scFv (*single-chain variable fragment*) est un fragment d'anticorps monoclonal spécifique de tumeur, dirigé contre la protéine CD19 exprimée à la surface de la plupart des lymphocytes B malins
- un domaine transmembranaire jouant un rôle dans la conformation du récepteur
- un domaine de signalisation intracellulaire chargé de transmettre un signal d'activation vers la cellule T, lorsque l'antigène est lié au fragment scFv, et qui induit la prolifération et la sécrétion de cytokines visant à éliminer les cellules cancéreuses porteuses de l'antigène cible

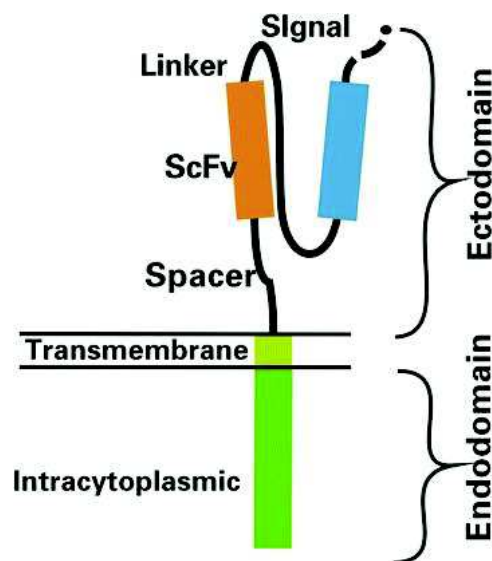


Figure 12 : Structure d'un récepteur chimérique antigénique, d'après Biomarker Research

3.2 Evolution des récepteurs chimériques antigéniques

Depuis leur développement en 1989, la structure des CARs a évolué, donnant lieu à 3 générations (Figure 9).

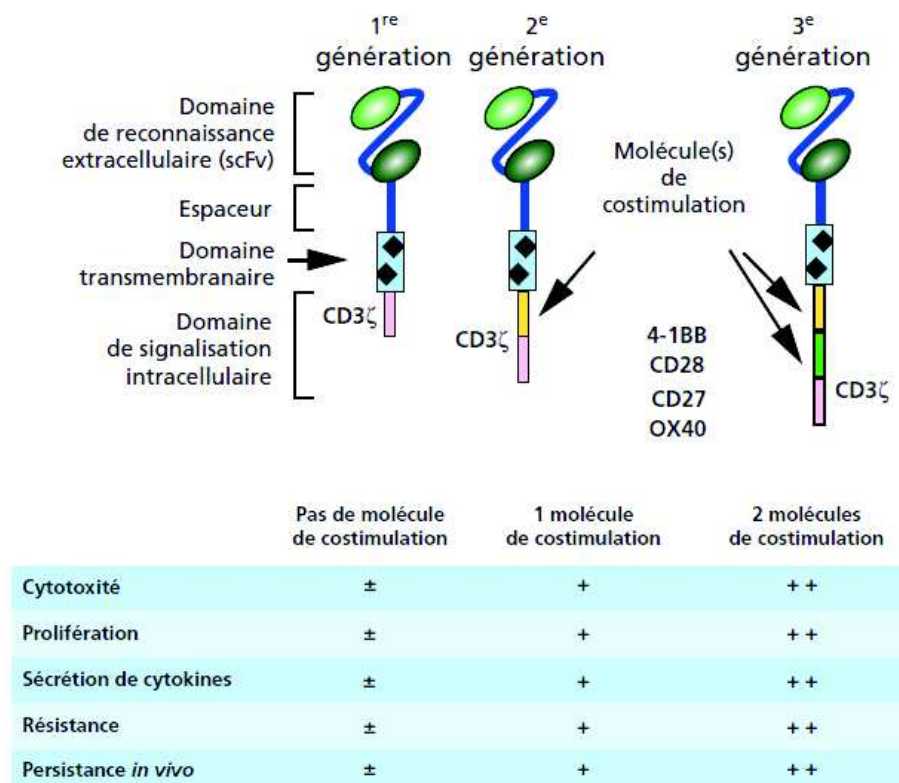


Figure 13 : Les trois générations de récepteur antigénique chimérique, d'après *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*

La 1^{ère} génération de CAR est composée de la région variable à simple chaîne (scFv) liée à la chaîne CD3ζ intracellulaire. Cette génération n'a pas révélé de réelle efficacité antitumorale. La 2nde génération comprend en outre une unité de co-stimulation (CD28 ou 4-1BB) qui permet d'augmenter les capacités cytotoxiques et de persistance des lymphocytes T *in vivo*. La 3^{ème} génération de CAR, quant à elle, utilise deux unités de co-stimulation parmi CD28, 4-1BB, ICOS, OX40. Les résultats des études cliniques sont encore limités à ce jour. On peut également citer les CAR de 4^{ème} génération, aussi appelés "TRUCKS" qui combinent un CAR de seconde génération et peuvent sécréter des cytokines telles que l'IL-12. Enfin, on peut mentionner les CAR-T bispécifiques, capables de reconnaître deux cibles antigéniques simultanément, actuellement limités au domaine de la recherche expérimentale.

3.3 Processus de fabrication des CAR-T

La production des CAR-T s'effectue en plusieurs étapes décrites ci-après (Figure 10).

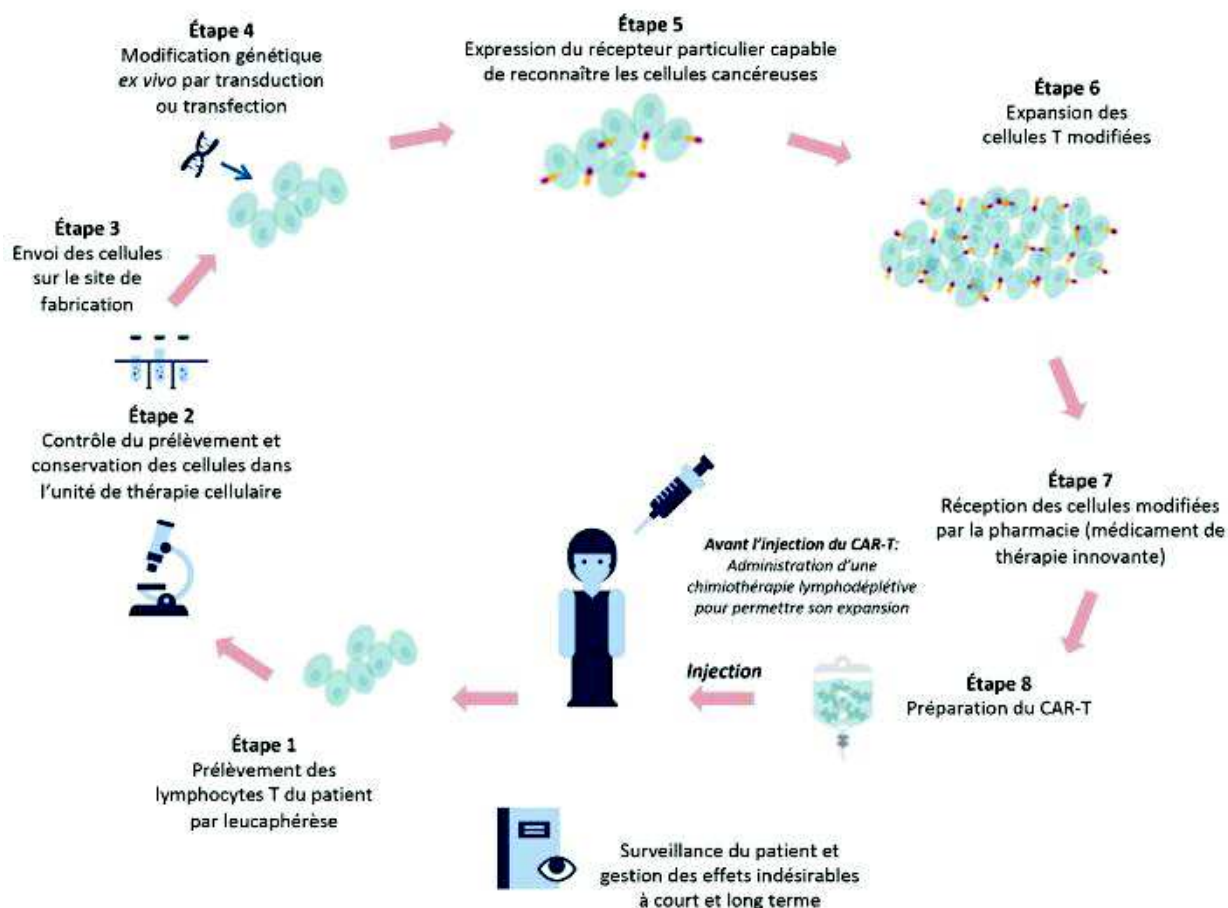


Figure 14 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T, d'après l'Institut National du Cancer

La première étape correspond au prélèvement des lymphocytes T chez un patient. Actuellement les CAR-T sont produits à partir des lymphocytes T du patient (on parle de CAR-T autologues), il est cependant possible de produire des CAR-T allogéniques à partir des lymphocytes T d'un donneur mais ce type de CAR-T n'a pas encore d'AMM, même aux Etats-Unis. Les lymphocytes sont prélevés par leucaphérèse, le sang du patient est prélevé pour extraire les globules blancs, puis il est réinjecté au patient. Le prélèvement est contrôlé puis les cellules sont envoyées sur le site de production de médicament où ils

seront génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction ou transfection, on introduira de l'ADN afin qu'ils produisent des récepteurs antigéniques chimériques à leur surface capables de reconnaître les cellules cancéreuses. Les lymphocytes modifiés sont donc appelés CAR-T. Ces CAR-T sont ensuite multipliés par culture cellulaire en laboratoire puis congelées et envoyées à l'hôpital ou au centre où le patient sera traité. Ce médicament de thérapie innovante (MTI) est reçu par la pharmacie du centre de traitement où il est décongelé. Avant l'injection de ce traitement, le patient reçoit une chimiothérapie lymphodéplétive, visant à diminuer le nombre de lymphocytes en circulation. Les CAR-T sont ensuite injectées au patient, elles vont se multiplier dans la circulation sanguine et vont pouvoir reconnaître spécifiquement les cellules tumorales et les détruire.

3.4 Les thérapies CAR-T autorisées aux Etats-Unis et en Europe

Actuellement, seules 2 thérapies CAR-T sont autorisées aux Etats Unis et en Europe, il s'agit du Tisagenlecleucel (Kymriah®) du laboratoire Novartis et de l'Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) du laboratoire Gilead. Ces médicaments sont autorisés depuis fin 2017 aux Etats-Unis et viennent d'être commercialisés en Europe depuis le mois d'août 2018.

Le Kymriah® est la première thérapie anticancéreuse CAR-T autorisée en Europe. Ce médicament est indiqué dans le traitement des patients jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou en deuxième rechute ou plus. La deuxième indication concerne les adultes dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

Le Yescarta® est autorisé dans le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), réfractaires ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

Ces deux traitements sont des immunothérapies à lymphocytes T autologues génétiquement modifiés dirigées contre l'antigène CD19. Cet antigène est présent à la surface de presque tous les lymphocytes B sains et cancéreux notamment ceux du lymphome et de la leucémie. Cet antigène est donc une cible idéale, des études sont en cours afin de cibler d'autres antigènes dans des cancers hématologiques.

3.5 Efficacité clinique des thérapies CAR-T

Les cellules CAR-T sont actuellement investiguées dans de nombreux essais cliniques portant principalement sur des cancers hématologiques. Les premiers résultats sont impressionnants, avec, par exemple, un taux de rémission allant jusqu'à 90% chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à lymphocytes B ayant récidivé plusieurs fois ou ne répondant pas aux traitements standards. Certains essais cliniques associent les cellules CAR-T avec d'autres immunothérapies pour améliorer l'efficacité thérapeutique. Afin d'avoir plus de recul sur l'efficacité de ces traitements, il faut attendre que les participants aux études aient été suivis à plus long terme et qu'un plus grand nombre de sujets participent aux essais cliniques.

3.6 Effets secondaires des thérapies CAR-T

Bien que ces traitements montrent des résultats encourageants, ils sont responsables d'effets secondaires graves pouvant parfois mettre en danger la vie du patient. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont le syndrome de relargage de cytokines, des toxicités neurologiques, le syndrome de lyse tumorale, l'anaphylaxie et un déficit en lymphocytes B (25).

3.6.1 Syndrome de relargage de cytokines

Le syndrome de relargage de cytokines est causé par la multiplication des CAR-T dans l'organisme et la destruction des cellules cancéreuses. En effet, cela favorise la production et la libération massive de cytokines qui entraîne des symptômes pseudogrippaux chez le patient tels que des nausées, de la fièvre, de la fatigue, des maux de tête, des frissons (76). D'autres symptômes plus graves peuvent survenir tels qu'une hypotension, une tachycardie, une fuite capillaire, un arrêt cardiaque, une arythmie cardiaque, une insuffisance cardiaque, une hypoxie, une insuffisance rénale, une mauvaise oxygénation des poumons ou une défaillance de plusieurs organes. Ce syndrome peut entraîner une hospitalisation du patient dans une unité de soins intensifs. Cet effet indésirable peut être atténué grâce à l'administration d'anti-récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine-6 tel que le tocilizumab (Roactemra®), hors AMM ou avec des corticostéroïdes si le syndrome est sévère ou que les symptômes ne s'améliorent pas avec le tocilizumab. L'étanercept (Enbrel®) peut aussi être utilisé pour traiter ce syndrome, ce médicament agit en inhibant le facteur de nécrose tumorale.

3.6.2 Toxicités neurologiques

Des effets neurologiques ont été observés chez certains patients tels que des troubles de langage, confusion, délire, encéphalopathie, contractions musculaires involontaires, crises convulsives, hallucinations ou absence de réaction. Ces effets peuvent être liés au syndrome de relargage de cytokines. Cette neurotoxicité est le plus souvent réversible et les effets disparaissent spontanément en quelques jours.

3.6.3 Syndrome de lyse tumorale

Un autre effet indésirable pouvant être observé sous thérapie CAR-T est le syndrome de lyse tumorale. Ce syndrome est une urgence métabolique en cancérologie, lié à la destruction massive des cellules tumorales pouvant endommager certains organes comme les reins du fait de la précipitation des cristaux d'acide urique ou phospho-calcique. Le diagnostic de ce syndrome est biologique (valeurs anormales d'uricémie, kaliémie, phosphorémie et/ou calcémie) mais aussi clinique (arythmie cardiaque ou convulsion par exemple). Le traitement de prise en charge est l'hydratation et l'administration de médicaments tels que l'allopurinol (Zyloric®) ou le rasburicase (Fasturtec®).

3.6.4 Anaphylaxie

L'anaphylaxie, ou choc anaphylactique, est une urgence médicale grave car pouvant engager le pronostic vital. Elle est causée par une réaction allergique immédiate et généralisée et entraîne des symptômes tels que de l'urticaire, l'enflure du visage, une baisse de tension artérielle et une détresse respiratoire. Un traitement immédiat doit être instauré chez les patients présentant cet effet secondaire, celui-ci repose sur l'administration précoce par voie intramusculaire d'adrénaline et des traitements complémentaires sont à adapter selon la symptomatologie et la sévérité clinique.

3.6.5 Déficit en lymphocytes B

Les CAR-T ciblant des antigènes présents à la surface des lymphocytes B détruisent les lymphocytes B cancéreux mais également les lymphocytes B sains, induisant un déficit en lymphocytes B. Cet effet indésirable est un marqueur d'efficacité du traitement par thérapie CAR-T. Suite à ce déficit, l'organisme va donc produire moins d'anticorps et le patient sera moins protégé contre les infections. Un traitement substitutif en immunoglobulines peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée chez des sujets présentant des infections récurrentes ou sévères.

3.7 Limites et avenir de la thérapie CAR-T

Les cellules CAR-T répondent à la définition de médicament thérapeutique innovant (MTI) et plus précisément à celle de médicament de thérapie génique. Leur fabrication relève d'un établissement pharmaceutique et leur dispensation d'une pharmacie à usage intérieure (PUI). D'un point de vue réglementaire, ces médicaments sont également des organismes génétiquement modifiés (OGM) et il est donc nécessaire d'obtenir un agrément d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés à des fins de recherche biomédicale. La nature de ces produits induit des spécificités particulières, le maniement des lymphocytes doit se faire dans une salle blanche, tout à fait stérile et bien contrôlée, de plus les infrastructures et le personnel doivent être spécialisés. Cette thérapie n'est donc pas à la portée de tous les hôpitaux, il existe une liste des unités de thérapie cellulaire autorisées par l'ANSM.

Il existe un autre obstacle potentiel à la thérapie CAR-T : le coût qu'elle représente pour les systèmes de santé. Aux Etats-Unis, le prix d'une injection de Yescarta® ou de Kymriah® est respectivement de 373 000 et 475 000 dollars. De plus, ce coût ne tient pas compte des frais liés au séjour à l'hôpital, aux consultations des spécialistes etc. Cependant, si ce traitement permet une rémission à vie du patient, ce prix compensera largement les coûts qui auraient été engendrés par les rechutes et les traitements conséquents, notamment chez les jeunes patients.

CONCLUSION

L'immunothérapie est, aujourd'hui, un pilier de l'arsenal thérapeutique en oncologie aux cotés de la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Les traitements conventionnels entraînent de nombreux effets indésirables chez les patients et ne sont pas efficaces sur tous les types de cancers. L'immunothérapie a pour objectif d'établir et maintenir une mémoire de la réponse immunitaire contre le cancer afin de conduire à une rémission durable.

Ces immunothérapies anticancéreuses occupent actuellement une place centrale en recherche clinique, en monothérapie ainsi qu'en combinaison à d'autres traitements, bouleversent la prise en charge de certains cancers, améliorent significativement la durée de vie des patients et leurs qualités de vie.

La réponse au traitement d'immunothérapie anticancéreuse est cependant variable selon les tumeurs et les essais cliniques. Il existerait un lien entre l'expression de certains biomarqueurs prédictifs et le taux de réponse à ces traitements. Cela est un enjeu majeur actuel de recherche clinique qui permettrait de distinguer les patients répondeurs des non répondeurs et pourrait faire évoluer les modalités de prise en charge des cancers dans les années à venir.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères RECIST version 1.1

Evaluation de la réponse tumorale

Lésions à l'inclusion:

Les lésions et les ganglions sont classés individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, au moins une de ses dimensions doit pouvoir être mesurée de façon précise (la dimension la plus longue, dans le plan de la prise de mesures, devra être rapportée).

Pour être mesurables, les lésions doivent présenter une mesure minimum de

- ♦ ≥ 10 mm au scanner (pour autant que la largeur de bande du CT-scan soit d'au maximum 5 mm)
- ♦ ≥ 10 mm par examen clinique (mesurable par pied à coulisse) (les lésions qui ne peuvent être mesurées précisément doivent être répertoriées comme étant non-mesurables)
- ♦ 20 mm par radiographie (=X-ray) du thorax
- ♦ Pour qu'un ganglion lymphatique malin soit considéré pathologique et mesurable, celui-ci doit présenter un plus petit axe ≥ 15 mm (le plus petit axe étant l'axe perpendiculaire à la plus grande dimension du ganglion). Seule la longueur de ce plus petit axe sera rapportée tant à l'entrée que durant le suivi.

Maladie non-mesurable

Toutes les autres lésions, incluant les petites lésions (plus grand diamètre < 10 mm au scanner ou les ganglions lymphatiques dont le plus petit axe est ≥ 10 mm et < 15 mm) ainsi que les lésions réellement non-mesurables : maladie leptoméningée, ascite, pleurésie, péricardite, maladie inflammatoire du sein, lymphangites carcinomateuses pulmonaires ou cutanées, les masses abdomino-pelviennes décelées par l'examen clinique mais non confirmées à l'imagerie et les lésions kystiques.

Nota bene : les lésions osseuses, les lésions kystiques simples et les lésions ayant précédemment reçu un traitement local nécessitent une considération particulière (cf commentaires ci-dessous).

Lésions cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude. **Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.** La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus grandes (dans leur plus grande dimension) qui de plus, pourront être suivies tout au long de l'essai avec la méthode utilisée lors de l'examen initial. Les ganglions lymphatiques peuvent être considérés comme lésions cibles si leur plus petit axe (mesuré au scanner) est ≥ 15 mm.

C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles (plus grand axe pour les lésions, et plus petit axe pour les ganglions) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Attention : les ganglions sélectionnés comme lésions cibles doivent toujours être mesurés (dimension du plus petit axe dans le plan anatomique utilisé pour l'examen BASELINE), même s'ils diminuent en taille durant l'étude et que leur petit axe devient < 10 mm. Dès lors, lorsque des ganglions sont utilisés comme lésion cible, la « somme » des dimensions des lésions n'est pas nécessairement nulle, même en cas de réponse complète, puisqu'un ganglion normal est défini comme ayant un plus petit axe < 10 mm. Pour obtenir une réponse complète chaque ganglion doit avoir atteint une dimension < 10 mm dans son plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation ≥ 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Attention : s'il existe une progression par rapport au NADIR et une réponse par rapport à l'examen BASELINE, c'est la progression qui prévaut.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	Non	=	RC
RC	Non RC/Non PD	Non	=	RP
RC	Non évalué	Non	=	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	=	SD
Pas tous évalués	Non PD	Non	=	Non-évaluable
PD	Indifférent	Oui ou non	=	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	=	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	=	PD

Commentaires relatifs à la mesurabilité des lésions à l'entrée

Lésions osseuses :

♦ l'imagerie par scintigraphie osseuse, PET-scan et « plain films » ne sont pas considérées comme étant adéquates pour la mesure des lésions osseuses. Cependant, ces techniques peuvent être utilisées pour confirmer la présence ou la disparition de lésions osseuses

♦ Les lésions osseuses de type lytique ou de type mélangé lytique-ostéoblastique, qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme des lésions mesurables, pour autant qu'elles puissent être mesurées par des techniques d'imagerie cross-sectionnelle de type CT ou IRM, et que la composante de tissus mous remplissent les conditions de mesurabilité indiquées plus haut.

Lésions kystiques :

♦ Les lésions qui correspondent au diagnostic de simple kyste par radiographie ne sont pas considérées comme des lésions malignes (ni mesurables, ni non-mesurables)

♦ Les lésions kystiques de type malin peuvent être prises en compte comme lésion mesurable pour autant qu'elles remplissent les critères de mesurabilité définis plus haut. Cependant, si le patient présente d'autres lésions non kystiques, celles-ci seront préférablement choisies comme lésion cible.

Lésions préalablement traitées localement :

♦ Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie loco-régionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, à l'exception des lésions ayant progressé depuis le traitement local. Le protocole de l'étude doit détailler les conditions spécifiques permettant de considérer de telles lésions comme étant mesurables.

BIBLIOGRAPHIE

1. 4.5.9 Thérapies ciblées - BRO - 2014.12.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/sites/default/files/publication/4.5.9%20Th%C3%A9rapies%20cibl%C3%A9es%20-%20BRO%20-%202014.12.pdf>
2. Hall SS. A commotion in the blood: life, death, and the immune system. 1st ed. New York: Henry Holt; 1997. 544 p. (The Sloan technology series).
3. Anatomie pathologique générale - Faculté Broussais - Hôtel-Dieu [Internet]. Disponible sur: http://anapathbhd.free.fr/cours/tumoral/dissemination_cancereuse.html
4. ATELIER IMMUNO DOSSIER.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/ATELIER%20IMMUNO%20DOSSIER.pdf>
5. atelier_2__toxicite_de_l_immunotherapie_et_management__octobre_2017.pdf [Internet]. Disponible sur: https://journeoncologie.com/pdf/atelier_2__toxicite_de_l_immunotherapie_et_management__octobre_2017.pdf
6. Ségala G. Cancer : les mécanismes biologiques - 01/03/2012. :21.
7. Cancerogenese developement des tumeurs cancéreuse et des metatastases [Internet]. Disponible sur: http://pneumocourlancy.fr/popup/cancer_cancerogenese800.html
8. Cancérologie.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/cancero.pdf>
9. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
10. cancers_2018.pdf [Internet]. Disponible sur: http://bhpocard.free.fr/Files/cancers_2018.pdf
11. cellules chrxgenes Partie 5.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.lycee-sainte-cecile.com/sites/resources/files/Biologie-Physiopathologie/cellules%20chrsgenes%20Partie%205.pdf>
12. Comment le cancer se forme, se développe et se propage - Société canadienne du cancer [Internet]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/how-cancer-starts-grows-and-spreads/?region=on>
13. Comment le corps se défend-il contre le cancer ? [Internet]. Disponible sur: https://www.immunooncology.be/fr/IOpedia/immunooncologie/comment_le_corps_se_defend-il_contre_le_cancer
14. Comprendre immunothérapie.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.crio-immunotherapie.com/comprendre_immuno.pdf

15. Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales. 2e édition - Editions CdP - Didier Gauzeran - Google Livres [Internet]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=_9F4BwAAQBAJ&pg=SA1-PA30&lpg=SA1-PA30&dq=n%C3%A9oformation+tissulaire+tumeur&source=bl&ots=aimQ_g8HnW&sig=1pssre2MvrrDT6CpZ9qpfr7H6sA&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwi1nfDBkO_cAhVizIUKHUONDnsQ6AEwBnoECAMQAQ#v=onepage&q=n%C3%A9oformation%20tissulaire%20tumeur&f=false
16. Stultiens A. Effets secondaires des nouvelles thérapies. :90.
17. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - pseudotumeur [Internet]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/pseudotumeur/15604>
18. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. Biomark Res [Internet]. 24 juin 2017 ;5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482931/>
19. Peter F. Etude pilote sur l'observance aux chimiothérapies orales: construction d'une échelle de mesure de l'observance et études de ses déterminants psychosociaux. :450.
20. Fiche : Soigner un cancer par immunothérapie | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/support-information/fiche-soigner-cancer-par-immunotherapie>
21. FMPMC-PS - Anatomie pathologique - Niveau PCEM2 [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/POLY.Chp.4.html>
22. FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/file/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf>
23. frm_ddp_immuno.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.frm.org/upload/pdf/frm_ddp_immuno.pdf
24. FS9_Immunotherapy_2017.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/FS9_Immunotherapy_2017.pdf
25. FS27F_FR_CART_2019.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ils.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS27F_FR_CART_2019.pdf
26. Costes V, Guyétant S. Histoire naturelle du cancer (Chapitre 9). :21.
27. Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? Bulletin du Cancer. nov 2016;103:S122-6.
28. Immune checkpoint inhibitors to treat cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html>
29. IMMUNOLOGIE Cancer et système immunitaire - PDF [Internet]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/47127736-Immunologie-cancer-et-systeme-immunitaire.html>

30. Immunologie-2025.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Immunologie-2025.pdf>
31. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
32. Netgen. Immunothérapie : une nouvelle arme contre le cancer de la prostate [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-387/Immunotherapie-une-nouvelle-arme-contre-le-cancer-de-la-prostate>
33. Létinier L. Immunothérapie anti-cancéreuse. 2017;19.
34. Quintin-Colonna F, Montier Y, Pere H, Sandoval F, Merillon N, Freyburger L, et al. IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France. 2009;(1):363.
35. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. La Revue de Médecine Interne. oct 2016;37(10):694-700.
36. Immunothérapie et chimio, une combinaison gagnante contre certains cancers [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/cancer-des-essais-pour-renforcer-l-immunotherapie/>
37. Benamor SB. Immunothérapie et métabolisme tumorale. :201.
38. Immunothérapie_2du30mars2016.pdf [Internet]. Disponible sur: http://sciences.inserm.fr/sites/default/files/Immunoth%C3%A9rapie_2du30mars2016.pdf
39. Adotevi PO. Immunothérapies et Cancer. :41.
40. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - En Savoir Plus - Cancer - Qu'est ce que le cancer ? - Les métastases [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/qu-est-ce-que-le-cancer/les-metastases.html/>
41. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – La dénomination des tumeurs [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/la-denomination-des-tumeurs.html/>
42. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements du cancer – Traitements systémiques – Immunothérapie [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie.html/>
43. Futura. L'invasion des tumeurs [Internet]. Futura. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cancer-mecanismes-biologiques-1453/page/16/>
44. L'immunothérapie : nouveau domaine prometteur dans le traitement du ca [Internet]. www.cancer.ca. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/>

45. Moreau-Gachelin F. L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer. :8.
46. Brouillet J. La cellule tumorale 2017. :100.
47. La leucémie [Internet]. Ligue contre le cancer. Disponible sur: /article/26106_leucemie
48. Tursz T. La nouvelle immunothérapie des cancers : le réveil de la Belle au Bois Dormant ? 2017;3:6.
49. Le cancer en France métropolitaine : projections d'incidence et de mortalité par cancer en 2017 [Internet]. Disponible sur: /liste-des-actualites/le-cancer-en-france-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017
50. Le lymphocyte t, bras armé du système immunitaire [Internet]. Disponible sur: <https://professionnels.roche.fr/therapeutic-areas/cancerimmuno/le-lymphocyte-t-bras-arme-du-systeme-immunitaire.html>
51. Biyi A, Doudouh A, Zekri A, Caoui M, Benrais N. Le processus métastatique. 2001;6.
52. Constantinides M. Les immunothérapies dans le traitement des cancers. Montpellier; 2016.
53. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Bulletin du Cancer. janv 2019;106(1):37-47.
54. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer 2015 - Appui à la décision | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. Disponible sur: <http://www.oncopaca.org/fr/documentaire/les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-2015-appui-la-decision>
55. livreblanc-v11-pages-par-pages.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.atoutcancer.org/assets/livreblanc-v11-pages-par-pages.pdf>
56. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Annals of Oncology. avr 2016;27(4):559-74.
57. Tartour E, Bellet D, Lemoine F, Teisserenc HM, Pagès F. Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale. :10.
58. Mécanismes de l'oncogénèse. :91.
59. Métastases : la longue marche du cancer - Sciences et Avenir [Internet]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/metastases-la-longue-marche-du-cancer_102124
60. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 1 janv 2009;45(2):228-47.

61. Non-specific cancer immunotherapies and adjuvants | American Cancer Society [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/nonspecific-immunotherapies.html>
62. Lebre T, Méjean A. Physiopathologie de la métastase : du primitif au secondaire. Progrès en Urologie. nov 2008;18:S147-55.
63. poly-anatomie-pathologique.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique.pdf>
64. Martins DF, Orcurto A, Michielin PO. Principes de la thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de Tumor Infiltrating Lymphocytes. REVUE MÉDICALE SUISSE. 2016;5.
65. Netgen. Principes de la thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de Tumor Infiltrating Lymphocytes [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-519/Principes-de-la-therapie-cellulaire-par-transfert-adoptif-a-base-de-Tumor-Infiltrating-Lymphocytes>
66. Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Disponible sur: <http://moyenspouragir.e-cancer.fr/html/page/qu-est-ce-qu-un-cancer.html>
67. Radiothérapie : quels effets indésirables ? [Internet]. Allo docteurs. 2013. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/traitements-du-cancer/radiotherapie/radiotherapie-quels-effets-indesirables-nbsp_9655.html
68. recent-medical-news-l-immunotherapie-anticancereuse-va-t-elle-vraiment-changer-la-donne-2017.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.hannover-re.com/1191958/recent-medical-news-l-immunotherapie-anticancereuse-va-t-elle-vraiment-changer-la-donne-2017.pdf>
69. Système immunitaire et cancer | Roche [Internet]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/immunotherapie/systeme-immunitaire-cancer.html>
70. Thérapie cellulaire – greffe de cellules souches | Fondation contre le Cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/greffe-de-cellules-souches-du-sang>
71. THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE [Internet]. studylibfr.com. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/3715457/thèse-pour-le-diplôme-d-état-de-docteur-en-pharmacie>
72. Traitement cancer - Les différents traitements du cancer | Roche [Internet]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitements-cancer.html>
73. traitements-cancers-2011-06_0.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf

74. Understanding Immunotherapy [Internet]. Cancer.Net. 2013. Disponible sur: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/immunotherapy-and-vaccines/understanding-immunotherapy>
75. Mongis A. Une nouvelle stratégie d'immunothérapie: cibler directement des immunostimulants à la surface des cellules tumorales par ligation bio-orthogonale. :223.
76. Utiliser le système immunitaire pour combattre le cancer : élaboration [Internet]. www.cancer.ca. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/research-horizons/7/f/8/making-a-good-thing-better-designing-cancer-fighting-t-cell-therapies/>
77. Ghiringhelli F. WITHDRAWN: Nouvelles stratégies innovantes en immunothérapie. Bulletin du Cancer [Internet]. avr 2018; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455118301140>

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



PETEL Pauline

Progrès dans le traitement du cancer par Immunothérapie

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 85 p.

RESUME

L'immunothérapie est, aujourd'hui, un pilier de l'arsenal thérapeutique en oncologie aux cotés de la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées. Les traitements conventionnels entraînent de nombreux effets indésirables chez les patients et ne sont pas efficaces sur tous les types de cancers. L'immunothérapie a pour objectif d'établir et maintenir une mémoire de la réponse immunitaire contre le cancer afin de conduire à une rémission durable.

Ces immunothérapies anticancéreuses occupent actuellement une place centrale en recherche clinique, en monothérapie ainsi qu'en combinaison à d'autres traitements, bouleversent la prise en charge de certains cancers, améliorent significativement la durée de vie des patients et leurs qualités de vie.

La réponse au traitement d'immunothérapie anticancéreuse est cependant variable selon les tumeurs et les essais cliniques. Il existerait un lien entre l'expression de certains biomarqueurs prédictifs et le taux de réponse à ces traitements. Cela est un enjeu majeur actuel de recherche clinique qui permettrait de distinguer les patients répondeurs des non répondeurs et pourrait faire évoluer les modalités de prise en charge des cancers dans les années à venir.

MOTS CLES : Immunothérapie – Cancer – Traitement – Progrès

JURY

Président : Mr VERITE Philippe, Professeur des Universités

Membres : Mr GUERBET Michel, Professeur des Universités

Mme ESTRABAUT Myriam, Chef de Projet

DATE DE SOUTENANCE : 11 Octobre 2019